

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THÈSE ^{No} 242

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marie Jacques ODINET

Né le 28 Août 1903, à PARIS (Seine)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

RECHERCHES
ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES
SUR LE THYMUS

LEURS APPLICATIONS CLINIQUES
ET THÉRAPEUTIQUES

TRAVAIL DU SERVICE DE LA CLINIQUE PARROT
(PROFESSEUR LEREBoullet)

ET DU LABORATOIRE D'HYDROLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
(PROFESSEUR VILLARET)

Président : Monsieur LEREBoullet, professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1934



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marie Jacques ODINET

Né le 28 Août 1903, à PARIS (Seine)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

RECHERCHES
ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES
SUR LE THYMUS
LEURS APPLICATIONS CLINIQUES
ET THÉRAPEUTIQUES

TRAVAIL DU SERVICE DE LA CLINIQUE PARROT
(PROFESSEUR LEREBoullet)

ET DU LABORATOIRE D'HYDROLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
(PROFESSEUR VILLARET)

Président : Monsieur LEREBoullet, professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1934

Boyon

G. ROUSSY.

I. — Professeurs

MM.

Anatomie
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....
Physiologie
Physique médicale.....
Chimie médicale.....
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
Pathologie et thérapeutique générales.....
Pathologie médicale.....
Pathologie chirurgicale.....
Anatomie pathologique.....
Histologie
Pharmacologie et matière médicale.....
Thérapeutique
Hygiène et médecine préventive.....
Médecine légale.....
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....

ROUVIERE.
PROUST.
Léon BINET.
STROHL.
DESGREZ.
Robert DEBRE.
BRUMPT.
BAUDOUIN.
CLERC.
CHEVASSU.
ROUSSY.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
LOEPER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL-
LAVASTINE.
FIESSINGER.
Maur. VILLARET.
ACHARD.
BEZANCON.
CARNOT.
Marcel LABBE.
LEREBoullet.
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNEO.
GOSSET.
GREGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
MARION.
BRINDEAU.
COUVELAIRE.
JEANNIN.
J.-L. FAURE.
OMBREDANNE.
RATHERY.
LEMAITRE.
Pierre DUVAL.
SERGENT.
Léon BERNARD.
MATHIEU.
HOVELACQUE.
MULON.
OLIVIER.
VERNE.

Pathologie expérimentale et comparée.....
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la première enfance.....
Clinique des maladies des enfants.....
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
Clinique des maladies du système nerveux.....
Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
Clinique urologique.....

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
Clinique thérapeutique médicale.....
Clinique oto-rhino-laryngologique.....
Clinique thérapeutique chirurgicale.....
Clinique propédeutique.....
Clinique de la Tuberculose.....
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....

Professeurs sans chaire.....

II. — Agrégés en exercice

MM.

ALAJOUANINE . Neurologie et Psychiâtrie.
BENARD Henri Pathologie médicale.
BERNARD Et... Pathologie médicale.
BOULIN Pathologie médicale.
BROCQ Pathologie chirurgicale.
BULLIARD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
DONZELOT Pathologie médicale.

MM.

FEY Urologie.
GALLIARD Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.
GATELLIER Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART
D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
GAYET Physiologie.
GIROUD Histologie.
HAGUENAU Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.



MM.

HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri...	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{me} J.)..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET .	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHEL	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SEZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
TROISIERS	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VALLERY-RADOT	
(Pasteur).	Pathologie médicale.
VELTER	Ophtalmologie.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT.....	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-	
LEMAIRE....	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

AUBERTIN	} Clinique médicale.	
ABRAMI		
BRULE		
CHIRAY		
DUVOIR		
HARVIER	} Clinique chirurgicale	
LIAN		
BASSET		
CADENAT		
HEITZ-BOYER .		
MOCQUOT		
MOURE		
SCHWARTZ		

MM.

GUENIOT	} Clinique obstétricale.	
LE LORIER....		
LEVY-SOLAL ..		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

*Qui fut mon premier Maître, et que
je m'efforcerai de suivre dans sa haute
conception du Devoir.*

A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A la mémoire du Docteur ALPHONSE HUGUIER
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Joseph

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur P. LEREBoullet

Professeur d'Hygiène et de Clinique
de la Première Enfance

Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a inspiré le choix de ce travail et qui m'a guidé de ses précieux conseils avec une inépuisable bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma vive gratitude et de mon affectueux attachement.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur EMILE SERGENT
Professeur de Clinique Médicale Propédeutique
Médecin de l'Hôpital Broussais
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Dont l'enseignement m'a été si précieux
et auprès de qui j'ai trouvé
d'inappréciables exemples et une
constante sollicitude.*

*Qu'il me permette de lui exprimer
ici ma très profonde reconnaissance
et ma respectueuse affection.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur MAURICE VILLARET
Professeur d'hydrologie et de Climatologie Thérapeutiques
Médecin de l'Hôpital Necker
Officier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de gratitude pour la
bienveillance qu'il n'a cessé de me
témoigner.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE
Professeur d'Histoire de la Médecine
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En hommage de vive reconnaissance
et de respectueux attachement.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur JEAN HALLE
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma respectueuse affection et de mon vif attachement.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé C. LIAN
Médecin de l'Hôpital Tenon
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de respectueux dévouement et de toute ma gratitude pour l'enseignement qu'il m'a donné dans son service.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé JEAN CATHALA
Médecin de l'Hôpital de la Charité
Chevalier de la Légion d'Honneur

A qui m'attachent des sentiments de profonde admiration et de vive reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage.

1921-1922 : M. le Professeur LEJARS (*in memoriam*).

M. le Professeur SERGENT.

1922-1923 : M. le Docteur CAUSSADE.

Externat.

1923 : M. le Professeur HARTMANN.

1924 : M. le Docteur JEAN HALLE.

M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE.

1925 : M. le Professeur SERGENT.

Internat provisoire.

1926 : M. le Docteur MILHIT.

M. le Docteur DESCOMPS (*in memoriam*).

M. le Docteur COMTE.

1927 : M. le Professeur agrégé CATHALA.

M. le Docteur APERT.

Internat.

1930 M. le Docteur PISSAVY (*in memoriam*).

M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE.

1931 : M. le Professeur agrégé LIAN.

M. le Docteur LORTAT-JACOB (*in memoriam*).

1932 : M. le Docteur JEAN HALLE.

M. le Professeur LEREBoullet.

1933 : M. le Professeur VILLARET.

M. le Professeur SERGENT.

A MES MAITRES

Monsieur le Docteur ROBERT SOUPAULT
Chirurgien des Hôpitaux

En témoignage de mon profond attachement et de ma très grande reconnaissance.

MM. les Docteurs OKINCZYC, BROCC et MOULONGUET, Professeurs agrégés, Chirurgiens des Hôpitaux, et M. le Docteur TURPIN, Professeur agrégé, Médecin des Hôpitaux.

MM. les Docteurs BENDA, DECOURT, ESCALIER, HEUYER, LELONG, MARQUEZY, PRUVOST, TOURAINE, Médecins des Hôpitaux.

MM. les Docteurs BOPPE, DENIKER, FEVRE, Chirurgiens des Hôpitaux.

MM. les Docteurs BITH, BLONDEL, BORDET, R. BROCA, H. DURAND, FERNET, FROMENT, GARNIER, GOURNAY, HUC, JUSTIN-BESANÇON, JULIEN MARIE, MIGNOT, PIGNOT, SAINT GIRONS.

AVANT-PROPOS

Nous avons poursuivi durant notre internat une série de recherches sur la valeur et les indications de l'opothérapie thymique, en prenant comme point de départ les constatations déjà faites par notre Maître, le Professeur Lereboullet, qui nous a inspiré ce travail.

Nous avons ainsi été conduit à rechercher les bases anatomiques et physiologiques sur lesquelles se fondait cette opothérapie, et à étudier plus spécialement l'action des extraits thymiques sur l'animal jeune. Cette expérimentation a pu être poursuivie dans des conditions particulièrement favorables dans le laboratoire de notre Maître, le Professeur Villaret.

Enfin, nous avons essayé de voir dans quelle mesure il était possible de considérer le thymus comme une glande à sécrétion interne, et par voie de conséquence s'il existait des syndromes relevant d'un trouble du fonctionnement thymique.

Ce travail est divisé en cinq parties :

1°) Une partie anatomique dans laquelle nous étudierons successivement l'embryologie, l'anatomie macroscopique, la structure et l'involution du thymus.

2°) Une partie physiologique, dans laquelle nous avons réuni les différents documents qui permettent d'apprécier le rôle physiologique du thymus.

3°) Une partie clinique où nous passons en revue le rôle du thymus au cours d'un certain nombre d'états morbides.

4° Une partie thérapeutique enfin, où se trouvent réunis les indications, la posologie et les résultats de l'opothérapie thymique.

5° Les observations et les documents se rapportant à ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

CARACTÈRES ANATOMIQUES DU THYMUS

CHAPITRE PREMIER

DÉVELOPPEMENT DU THYMUS

Le thymus est chez les vertébrés, au point de vue embryologique, le mieux connu et le plus typique des dérivés branchiaux.

Cette origine, déjà soupçonnée par Arnold et Remak, n'est plus contestée depuis les travaux de Kölliker et de Stieda, mais bien des points du développement de l'ébauche thymique sont encore actuellement sujets de discussion.

Développement du thymus, chez les vertébrés.

Chez les *vertébrés inférieurs*, l'origine du thymus varie beaucoup avec les espèces. Il naît en général d'une ébauche développée aux dépens de la partie dorsale des fentes branchiales.

Mais tantôt cette ébauche est unique et dérive d'une quelconque des cinq poches branchiales, tantôt au

contraire il existe plusieurs bourgeons d'origine, nés de plusieurs poches successives et se fusionnant le plus souvent pour donner naissance à deux cordons allongés.

Chez les *vertébrés supérieurs*, au contraire, l'ébauche thymique prend naissance à la face ventrale de la poche branchiale aux dépens de sa portion entodermique. Ce sont là deux faits bien acquis et contre lesquels nul depuis His n'a élevé d'objections sérieuses.

Mais il a déjà été plus difficile d'établir aux dépens de quelle poche branchiale naissait cette ébauche. Born le premier l'a rattachée à la troisième poche branchiale, et après quelques discussions son opinion a été unanimement admise.

Seules quelques espèces animales, le chat, la taupe, certains marsupiaux possèdent comme l'a montré Verdun un petit lobule thymique issu de la quatrième poche branchiale.

Cette ébauche qui ne se rencontre que dans quelques rares espèces animales est donc loin d'avoir l'importance qu'on lui avait longtemps attribuée. Elle n'est nullement en particulier l'origine des thymus thoraciques qui naissent de l'ébauche III au même titre que les thymus cervicaux.

Développement du thymus humain.

Le développement de l'ébauche thymique est encore mal connu malgré les nombreuses recherches qu'il a suscitées. Cependant Verdun a pu le suivre

chez l'homme de façon assez satisfaisante et ce sont ses constatations que nous résumerons ici.

L'ébauche thymique *apparaît précocement*: sa présence a été constatée sur un embryon humain de 8 mm. On la voit à ce moment sous forme d'un petit diverticule de la troisième poche qui communique encore avec le pharynx.

Mais au *stade de 14 mm.* l'ébauche thymique a déjà perdu toute connection avec le pharynx. Elle a à ce moment une forme allongée et est constituée à sa partie supérieure par un tube épithélial creux auquel fait suite vers le bas une portion lobulée pleine.

Aux stades suivants de 16 et 18 mm., on constate que la forme de l'ébauche thymique a subi peu de modifications; mais on voit déjà se dessiner de façon appréciable sa descente vers le thorax.

En même temps les deux ébauches tendent à se rapprocher de la ligne médiane qu'elles atteindront vers le troisième mois, au *stade de 20 mm.*; elles se fusionnent à ce moment pour former un organe unique et médian sur lequel persistent cependant toujours des vestiges de la dualité primitive.

A cette phase de son développement, le thymus est encore entièrement cervical: mais il ne va pas tarder à *pénétrer dans le thorax* en passant entre les veines cardinales supérieures, et cette pénétration est complète au stade de 30 mm.

Dès que l'organe est devenu en majeure partie intrathoracique, sa partie supérieure représentée par le cordon thymique se réduit à un filament de plus en

plus grêle et finit par disparaître complètement, tandis que sa portion inférieure continue à s'accroître activement. Le thymus a dès lors acquis sa situation définitive.

Il peut arriver cependant que le cordon thymique ne s'atrophie pas complètement et ses reliquats constitueraient, avec les formations dérivées du nodule thymique de Prenant, les *thymus accessoires* situés soit au voisinage même de la portion principale de l'organe, soit à quelque distance au niveau du corps thyroïde ou même dans la région de la bifurcation carotidienne.

Il est d'autre part plus exceptionnel de le voir persister complètement: il donne alors naissance à certaines fistules de la région latérale du cou particulièrement riches en tissu lymphoïde. Peut-être enfin faut-il encore attribuer à la persistance du cordon thymique l'existence des kystes amygdaloïdes et des tumeurs amygdaloïdes polykystiques du cou. (Nenglowski).

*.
**

En même temps que l'on assiste à ces modifications de forme et de situation de l'organe, on pourra constater de très importantes *modifications de sa structure* qui vont faire du thymus épithélial primitif un organe lympho-épithélial.

Dans les premières semaines de la vie intra-utérine, le thymus a la même structure que la fente entodermique qui lui a donné naissance: c'est donc un

organe purement épithélial dans lequel certains auteurs ont voulu retrouver une disposition glandulaire.

La structure de ce thymus épithélial a été étudiée avec beaucoup de soin par Ghika sur un embryon humain de 7 à 8 semaines coupé en série.

Il résulte de ses constatations qu'à la partie moyenne du cou le thymus est représenté par deux tubes creux situés de part et d'autre de la trachée, et par conséquent assez éloignés l'un de l'autre. Leur paroi est formée de deux tuniques, une externe composée d'une seule couche de cellules plates à noyaux arrondis, et une interne constituée par quatre ou cinq rangées de cellules polyédriques à gros noyaux ovaires renfermant des grains chromatiques bien distincts. La rangée la plus interne, faite de cellules prismatiques plus élevées, limite une étroite lumière ventrale.

Les deux ébauches convergent l'une vers l'autre à mesure qu'on se rapproche du thorax; elles ne sont plus séparées que par quelques gros vaisseaux, puis elles finissent par se réunir en une seule masse dans le thorax. Cependant il est encore possible de distinguer les deux lobes, car chacun d'eux est entouré complètement d'une capsule très mince formée d'une seule couche de cellules plates.

Un examen plus attentif à un fort grossissement permet de distinguer dans cette ébauche deux sortes de cellules, toutes deux à protoplasma peu abondant et qui diffèrent l'une de l'autre par l'aspect de leurs

noyaux. La plupart des cellules en effet ont un noyau clair, vésiculeux, renfermant un ou deux nucléoles et un fin réseau chromatique. Quelques cellules au contraire ont un noyau compact, plus foncé, fréquemment en karyokinèse, et leur aspect rappelle déjà beaucoup pour Ghika celui d'un lymphocyte. Cette constatation a comme nous le verrons plus loin une importance considérable.

Il faut ajouter enfin que le thymus est à ce moment complètement dépourvu de vaisseaux et que la pénétration des capillaires à l'intérieur des bourgeons thymiques coïncidera avec la profonde transformation de l'organe qui prendra son *caractère définitif lympho-épithélial*.

Ce stade de transition commence au moment où l'embryon mesure 30 mm, et son début coïncide donc avec le moment où l'organe est devenu thoracique. En outre la transformation ne se produit pas simultanément dans toute la glande, mais elle débute en général par la partie inférieure et se poursuit progressivement vers le haut (Prenant).

Il est caractérisé essentiellement par l'apparition dans l'ébauche thymique de nombreux éléments dont l'aspect morphologique est celui d'un lymphocyte, en même temps que les cellules épithéliales primitives semblent disparaître. C'est un fait unanimement admis, mais dont le mécanisme encore très discuté constitue un point des plus délicats de l'histogénèse du thymus.

La plupart des embryologistes ont proposé une explication à ce phénomène, mais on peut grouper en deux théories fondamentales toutes les opinions émises.

ou bien cette transformation est le fait d'une immigration d'éléments lymphocytaires venus du mésenchyme dans l'ébauche thymique où ils vont se fixer et se multiplier; le thymus reconnaît une double origine, épithéliale et mésenchymateuse;

ou bien ces lymphocytes résultent d'une transformation des cellules épithéliales de l'ébauche primitive: le thymus est d'origine uniquement épithéliale.

C'est un point particulièrement difficile à prouver par des images démonstratives, de sorte que chacune des deux théories en présence conserve ses partisans résolus.

1° Théorie de l'immigration.

Les auteurs classiques, His, Hertwig, Stieda, Gulland, Cornil et Ranvier émirent tout d'abord l'hypothèse que l'ébauche épithéliale du thymus était peu à peu envahie par les lymphocytes sortis par diapédèse des vaisseaux qui pénètrent la glande.

Ces lymphocytes dissocient et refoulent les éléments épithéliaux qui finissent par disparaître presque complètement en laissant comme résidus les corpuscules de Hassal.

Cette théorie dite *théorie de la substitution* a connu autrefois une grande vogue, mais elle n'est plus ad-

mise depuis que l'on connaît la persistance et le renouvellement continu des éléments épithéliaux dans le thymus définitif.

C'est pourquoi elle a été remplacée par la *théorie de la juxtaposition* proposée d'abord par Ver Eecke, adoptée par Hammar à la suite de ses recherches sur l'histogénèse des poissons osseux et à laquelle se rallient également Jolly, Maximov et la plupart des histologistes modernes.

Pour ces différents auteurs, l'ébauche épithéliale est pénétrée par les lymphoblastes migrants venus du mésenchyme vers la fin du 2^e mois. Une fois fixés dans l'ébauche épithéliale, ces lymphoblastes se divisent activement et donnent naissance aux lymphocytes définitifs.

Ceux-ci finissent par envahir tout l'organe.

Mais l'ébauche épithéliale ne disparaît pas : elle persiste au contraire pour donner le réticulum thymique et les corpuscules de Hassal.

Cette théorie trouve une confirmation dans les recherches de Regaud et Crémieu sur l'involution du thymus après irradiation par les rayons X et dans celles de Lieur et Bonciu sur la reconstitution du thymus greffé.

Regaud et Crémieu en effet ont étudié avec beaucoup de soin la régénération du thymus du chat après irradiation par les rayons X et ont pu suivre les diverses phases du processus. Il se produit tout d'abord une destruction du stroma du thymus; puis, vers le 5^e jour après l'irradiation, commence la régénération.

Les cellules du stroma se transforment progressivement en cellules hassaliennes et on peut voir entre les deux éléments tous les intermédiaires; mais jamais on ne peut constater de formes de transition entre elles et les thymocytes.

L'apparition de nouveaux thymocytes est précédée d'une infiltration leucocytaire intense; les éléments immigrés entrent rapidement en mitose et les cellules de nouvelle formation prennent place dans les mailles restées vides du stroma.

Plus récemment Lieurre et Bonciu ont observé chez le jeune cobaye un phénomène analogue au cours de la reconstitution du thymus greffé: la greffe subit d'abord une dégénérescence complète avec destruction des thymocytes et prend un aspect épithélial. Ce reliquat épithélial est envahi quelques jours après par de nombreux lymphocytes qui entrent en mitose et reconstituent en 3 semaines environ les follicules thymiques avec leur aspect habituel.

Mais Dustin et ses élèves adressent à cette théorie de violentes critiques. Ils ont montré en effet que dans certaines circonstances bien déterminées, une grosse ébauche thymique pouvait donner rapidement naissance à un grand nombre de thymocytes, alors qu'une petite ébauche ne peut en produire qu'un petit nombre: l'apparition et la multiplication des petites cellules thymiques semble donc être en rapport avec l'importance de l'ébauche épithéliale, et c'est là un fait qui s'explique difficilement par l'hypothèse d'une

immigration. C'est pourquoi ils se rallient à la théorie suivante.

2° Théorie de la métamorphose.

Un certain nombre d'autres auteurs, au contraire, parmi lesquels nous citerons Koelliker, Schultze, Maurer, Stohr, Dustin, et en France Retterer, Tourneux et Hermann, Prenant, Ghika, pensent que ces thymocytes naissent directement de l'ébauche primitive par transformation des cellules épithéliales.

Pour la majorité de ces différents auteurs, les cellules de l'ébauche primitive subiraient vers le troisième mois une profonde transformation: elles présenteraient une série de mitoses diminutives donnant chaque fois naissance à des cellules plus petites à noyau plus sombre et plus riche en chromatine. L'aboutissant de cette série de mitoses est l'apparition de la petite cellule thymique avec ses caractères définitifs.

Seuls Tourneux et Hermann soutiennent une opinion un peu différente : n'ayant jamais observé dans l'ébauche thymique au moment de la transition de figures de mitose, ils pensent que les petites cellules thymiques dérivent par simple rapetissement des grandes cellules épithéliales primitives sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir une succession de karyokinèses.

Quel que soit le mécanisme invoqué pour expliquer cette transformation, mitoses diminutives ou rapetis-

sement des cellules, cette théorie s'appuie sur une série de constatations de Prenant et de Ghika qui ont pu saisir des stades intermédiaires entre les cellules épithéliales primitives et les thymocytes, le premier sur les embryons de mouton de 26 à 28 millimètres et le second sur un embryon humain de 45 millimètres coupé en série.

Telles sont les deux grandes conceptions actuellement en présence sur l'origine des thymocytes, l'une et l'autre s'appuient sur des faits établis par des observateurs expérimentés, aussi paraît-il bien difficile de prendre parti.

Cependant cette question est grosse de conséquences, et c'est d'elle que dépend la valeur morphologique qu'il convient d'attribuer aux petites cellules thymiques et sur laquelle nous reviendrons postérieurement.

Cette transformation est achevée vers le quatrième mois de la vie intra-utérine, c'est-à-dire à la fin de la période fœtale : le thymus a acquis dès ce moment sa situation définitive et sa structure épithéliale caractéristique.



Pendant toute la *période embryonnaire*, le thymus ne subit plus aucune modification notable : il s'accroît seulement par apparition de nouveaux lobules le long des pédicules vasculaires et il atteint progressivement les dimensions qu'il aura au moment de la naissance.



En résumé, malgré les divergences profondes qui subsistent encore, on peut dire sans restriction que le thymus est chez l'homme un dérivé de la portion entodermique de la troisième poche branchiale.

D'abord purement épidermique, il subit vers le troisième mois de la vie utérine une profonde transformation qui le fait rentrer dans le cadre des organes lympho-épithéliaux, sans qu'il soit possible de dire si cette transformation résulte d'une immigration de cellules venues du mésenchyme, ou d'une métamorphose des cellules de l'ébauche primitive.

L'activité fonctionnelle de l'ébauche thymique.

Il reste enfin à élucider un dernier point concernant le développement du thymus, à partir de quel moment l'ébauche thymique donne-t-elle des preuves d'une activité fonctionnelle quelconque ?

Seul Hammar a cherché à résoudre ce problème et il estime que le début de l'activité de l'ébauche thymique coïncide avec l'apparition des premiers corpuscules de Hassal : on pourrait donc le fixer approximativement à la fin du troisième mois de la vie intra-utérine. Il est donc assez tardif puisque la surrénale, la thyroïde, les cellules interstitielles du testicule et le lobe antérieur de l'hypophyse ont déjà donné les preuves de leur activité ; il précède de peu seulement les premières manifestations pancréatiques et ovariennes.

CHAPITRE II

ANATOMIE MACROSCOPIQUE DU THYMUS

Situation.

Le thymus humain occupe une loge quadrilatérale à la fois cervicale et médiastinale, s'étendant en hauteur depuis le pôle inférieur du corps thyroïde jusqu'au diaphragme, et limitée latéralement par les muscles sous-hyoïdiens dans sa partie supérieure, par la plèvre dans sa partie inférieure ; séparée en arrière de la colonne vertébrale par la trachée, le cœur et les gros vaisseaux de la base, elle est fermée en avant par les plans superficiels du cou et par le plastron sterno-costal.

Le bord supérieur du manubrium sternal constitue un repère important qui divise cette loge en deux parties inégales :

Une portion cervicale, la moins étendue, mais la plus

importante au point de vue chirurgical, car c'est à son niveau que l'on peut aborder le thymus.

Une portion médiastinale, qui contient les 4/5 de l'organe et qui, profondément située, est plus difficilement accessible : c'est à son niveau que l'on essaie par la percussion ou l'examen radiologique de pratiquer l'exploration physique de l'organe.

Cependant cette situation ne se rencontre guère que dans 80 % environ des cas et le thymus est chez 20 % environ des sujets un organe entièrement intrathoracique dont le pôle supérieur dépasse à peine le tronc veineux brachio-céphalique gauche (Olivier).

Forme.

Il est impossible de préciser la forme du thymus, tellement l'aspect de l'organe varie d'un sujet à l'autre. On doit tout au plus se borner à donner la description d'un type normal moyen, isolé pour la première fois par Rieffel et Le Mée, dont les travaux ont été confirmés par les recherches plus récentes d'Olivier.

Le thymus se présente donc le plus souvent sous la forme d'un corps allongé verticalement, volumineux à sa partie inférieure et se terminant à son extrémité supérieure par deux cornes effilées.

Ces deux cornes sont les seuls vestiges apparents de la dualité primitive du thymus, mais si l'on dissèque l'organe avec soin, on constate qu'il est en réalité formé de deux lobes accolés, unis l'un à l'autre par du

tissu cellulaire lâche, mais qu'il est très facile de séparer tout au moins dans les premiers temps de la vie.

Ce type moyen peut se trouver modifié de deux façons.

La coalescence des lobes peut être complète, au point qu'il devient impossible de les dissocier ; mais la persistance des deux cornes effilées au pôle supérieur de l'organe vient encore prouver que ce thymus unilobulaire est né de deux ébauches distinctes.

A l'inverse les deux lobes peuvent rester éloignés l'un de l'autre et affecter toutes les dispositions en V, en X, en Y. Ils peuvent encore être parallèles et distants de quelques millimètres ; en pareil cas on ne constate jamais entre eux l'existence d'un isthme qui les unisse.

Cette variété dans la morphologie du thymus possède à nos yeux une grande importance, car elle explique déjà les anomalies que peuvent dans certains cas présenter les ombres radiologiques du thymus.

Coloration.

Le thymus des nouveau-nés est d'une coloration rouge plus ou moins foncée. Cette teinte se modifie au fur et à mesure que l'enfant grandit : l'organe prend une teinte blanc grisâtre au moment de la seconde enfance et finit par devenir jaune au moment où il est infiltré d'une surcharge adipeuse.

Mais pour Ghika les modifications de la coloration

observées sur le cadavre dépendraient beaucoup plus du mécanisme de la mort que de l'âge du sujet. Les thymus blancs grisâtres seraient ceux des sujets ayant succombé en état de cachexie, alors que dans la mort par asphyxie, le thymus serait lie de vin et ecchymotique. Nos constatations personnelles nous font entièrement partager cette opinion.

Consistance.

Le thymus est d'une consistance molle, et se laisse déchirer avec facilité. Cette consistance augmente avec l'âge, et chez le grand enfant le thymus est plus ferme et plus sec que chez le nourrisson.

L'organe laisse écouler par la pression un suc épais d'apparence laiteuse.

Dimensions.

Les dimensions du thymus varient trop d'un sujet à l'autre et sont trop difficiles à établir sans erreur notable pour qu'on puisse en tenir compte et donner même des chiffres approximatifs.

Nous nous sommes donc, dans ces conditions, uniquement borné à étudier le poids de l'organe.

Poids.

La connaissance du poids normal du thymus est une des questions encore les plus discutées et qui a subi,

durant ces dernières années, les plus profondes modifications, à tel point que l'on considère aujourd'hui comme absolument normaux des chiffres qui, il y a vingt ans, auraient paru nettement pathologiques.

La plupart des auteurs classiques de l'école française attribuent au thymus au moment de la naissance un poids très faible : 5 gr. pour Testut, 6 à 10 gr. pour Sappey, 3 à 5 gr. pour Cruchet, 4 gr. pour Olivier avec des chiffres extrêmes de 2 à 7 gr. Seuls Collin et Lucien lui attribuent un poids moyen de 10 à 12 gr. et critiquent les chiffres précédents qu'ils trouvent trop faibles.

Quelques auteurs étrangers partagent cette manière de voir : Haller donne le chiffre de 3 gr. Merkel celui de 6 à 8 gr. Haugsted celui de 8 gr.

Mais la majorité d'entre eux admet des chiffres plus élevés : déjà Kölliker et Friedleben parlent de 10 à 12 gr. et cette opinion est confirmée par Ronconi qui fixe le poids moyen à 10 gr., par Hammar qui admet de son côté le chiffre de 13 gr. 26, et par E. Boyd qui donne chez l'enfant bien nourri, le poids de 13 gr.

Pendant les premières années de la vie et jusqu'au moment où débutera l'involution thymique, ce poids va augmenter de façon constante. Mais là encore les opinions divergent notablement puisque l'accroissement annuel ne dépasserait pas 2 gr. pour Olivier, alors que pour Hammar il serait au minimum de 5 à 6 gr. Pour E. Boyd cet accroissement serait plus marqué encore dans les premiers mois de la vie puisque le

poids du thymus de l'enfant normal de 6 mois serait de 20 gr.

Le tableau ci-dessous résume les principales opinions.

Poids du thymus à différents âges de la vie.

	RONCONI	HAMMAR	OLIVIER
Naissance	10 gr. 21	13 gr. 26	4 gr.
1 an	16 gr. 75	22 gr. 98	6 gr.
3 ans			10 gr.
6 ans	21 gr. 50	26 gr. 10	
11-15 ans	28 gr. 25	37 gr. 52	
16-20 ans	20 gr. 76	25 gr. 58	
36-45 ans	13 gr. 30	16 gr. 27	
66-75 ans	5 gr. 08	6 gr.	

Comment peut-on expliquer les différences ainsi observées ? Elles tiennent à notre avis à la qualité du matériel qui a servi de sujet d'étude aux différents auteurs.

De nombreux travaux, sur lesquels nous reviendrons d'ailleurs à propos de l'involution thymique, ont en effet prouvé la sensibilité extrême du thymus à l'égard des infections, des intoxications, de l'inanition, du surmenage, etc... Dans tous les cas la glande réagit par une perte de poids qui peut atteindre en 48 heures 30 à 40 % du poids primitif de l'organe cependant que dans le même temps l'ensemble de l'organisme n'a subi aucune diminution pondérable appréciable.

Il convient donc de tenir pour suspects d'insuffi-

sance pondérale tous les thymus provenant d'enfants ayant succombé à une infection aiguë ou chronique ou encore ayant été mis à la diète pendant les jours qui ont précédé la mort: ce sont cependant ceux qui s'offrent en plus grand nombre à l'étude des cliniciens.

Moins valables encore sont les poids du thymus de sujets injectés et conservés de longs mois avant d'être étudiés : l'organe en ce cas est desséché vide de sang et n'est plus en aucun point comparable à l'organe frais tel qu'on peut l'extirper au cours d'une intervention chirurgicale.

Par contre une étude particulièrement précise peut être faite en s'adressant uniquement à des thymus d'enfants ayant succombé accidentellement et pesés aussitôt que possible après la mort : c'est ce qui a été fait par Hammar, et nous voyons que les chiffres qu'il donne sont particulièrement élevés et dépassent nettement ceux qu'ont observés les autres auteurs.

Nous avons nous-même repris cette étude du poids du thymus et pesé le thymus d'enfants ayant succombé à une maladie aiguë ou chronique ayant nécessité un séjour plus ou moins prolongé dans un service hospitalier : chez des sujets de moins d'un an que nous avons pu ainsi étudier tant à l'Hospice des Enfants Assistés qu'à l'Hôpital des Enfants Malades, nous avons trouvé un poids moyen de 3 gr. 20 avec des chiffres extrêmes de 1 gr. 06 et 8 gr. 10.

Nous avons pu d'autre part recueillir à la Clinique

Tarnier, grâce à l'obligeance de M. le Professeur Brindeau — auquel nous tenons à témoigner ici toute notre reconnaissance — quatre thymus d'enfants morts accidentellement pendant le travail du fait d'une complication obstétricale. Nous avons trouvé chez ces sujets un poids moyen de 11 gr. avec des chiffres extrêmes de 8 gr. et de 15 gr. Chez un prématuré de 5 mois ayant vécu quelques heures et ne pesant que 500 gr. le poids du thymus était déjà de 3 gr.

Ces deux statistiques, pour limitées qu'elles soient, nous paraissent avoir cependant une certaine importance en montrant les différences notables qui existent dans le poids du thymus chez deux catégories bien tranchées de sujets : ceux d'une part qui ont succombé à la maladie et ceux, d'autre part, qui sont morts accidentellement.

Ces recherches, jointes aux constatations des auteurs que nous avons déjà cités, nous donnent à penser que le poids du thymus à la naissance avoisine 11 gr., avec des différences individuelles de 1 à 3 gr. C'est là un chiffre légèrement inférieur à ceux que donne Hammar, mais sans doute faut-il faire intervenir un facteur ethnique et peut-être le poids du thymus est-il dans la race scandinave un peu supérieur à ce qu'il est dans les autres races.

Dans tous les cas nous ne considérons pas comme pathologiques des thymus de 15 gr. chez l'enfant de un an, contrairement à l'opinion des classiques Français qui se trouve résumée dans la thèse d'Olivier : « Pendant les deux premières années de la vie, tout thymus qui dépasse 15 gr. est un thymus hypertrophié. »

Rapports.

Le thymus n'est en rapports directs ni avec les parois de sa loge ni avec les autres organes qui la traversent. Il est en effet entouré dans sa totalité par un sac fibreux destiné à le protéger, la capsule thymique qui joue un grand rôle dans la chirurgie du thymus. Il convient donc de décrire cette capsule thymique avant d'aborder l'étude des rapports de l'organe.

a. — Capsule thymique.

La capsule thymique se compose théoriquement de deux feuillets qui ont été décrits par Sappey : un feuillet externe fibreux et un feuillet interne celluleux. Mais c'est une division purement anatomique et dans la pratique chirurgicale ces deux feuillets sont si intimement unis qu'il est impossible de les dissocier.

Par sa *face externe* la capsule thymique se continue avec le tissu cellulaire avoisinant auquel elle adhère plus ou moins intimement suivant les endroits.

Il résulte de cette adhérence la formation en certains points de véritables ligaments, notamment de deux qui unissent la corne supérieure gauche du thymus au bord inférieur du corps thyroïde et la face postérieure du thymus au péricarde et aux gros vaisseaux de la base du cœur. Ce sont des formations résistantes, à tel point qu'on peut abaisser le corps thyroïde par tractions sur le thymus, ou par la même manœuvre déchirer le péricarde.

La capsule se continue d'autre part avec les gaines carotidiennes, avec l'aponévrose cervicale moyenne, avec les fascias de la trachée et du tronc veineux brachio-céphalique. Elle adhère enfin aux parties latérales du manubrium sternal.

Ces zones d'adhérence constituent les véritables *moyens de fixité* du thymus. Entre elles, on trouve quelques espaces décollables au niveau desquels on peut aborder, isoler et inciser la capsule. Mais il est impossible de songer à séparer complètement sans désordres graves cette capsule des organes avoisinants.

La *face interne* présente heureusement une disposition toute différente. La capsule émet bien quelques prolongements cellulux qui pénètrent entre les lobes en entraînant avec eux les ramifications vasculaires, mais ils sont peu résistants, se laissent facilement détruire au doigt ou à la sonde cannelée, permettant une libération aisée de cet organe.

C'est par l'intermédiaire de cette capsule que le thymus va être en rapport avec les parois de sa loge et avec les autres organes qui la traversent également.

b. — Rapports avec les parois de la loge.

Nous insisterons peu sur ce point particulier qui est bien étudié dans tous les traités d'anatomie et qui a fait notamment l'objet d'une excellente étude d'Olivier dans sa thèse. C'est en outre une question d'inté-

rêt presque exclusivement anatomique et qui s'écarte par conséquent du but que nous nous proposons.

EN AVANT le thymus est directement appliqué contre la paroi antérieure de sa loge ; c'est donc par cette voie qu'on l'abordera le plus aisément.

Cette paroi antérieure est nettement divisée en deux portions par le bord supérieur du manubrium sternal. Au-dessus du manubrium sternal elle est formée par l'*aponévrose cervicale moyenne* qui se dédouble de part et d'autre de la ligne médiane pour engainer les muscles sterno-cléido-hyoïdiens et sterno-costo-thyroïdiens. Sa face postérieure est en contact intime avec la face antérieure de la capsule thymique, tandis qu'elle est recouverte superficiellement par l'*aponévrose cervicale superficielle* et par les téguments.

Plus bas elle est formée par le *manubrium sternal* doublé des muscles triangulaires du sternum, par les articulations sterno-claviculaires et par la *partie interne des espaces intercostaux*.

Sur la face profonde du plastron sterno-costal, à 15 millimètres des bords du sternum et parallèlement à eux, cheminent les *vaisseaux mammaires internes*, leur union avec la paroi est tellement intime qu'on peut les considérer comme en faisant véritablement partie.

Le thymus est le plus souvent en rapport avec les trois premiers espaces : Rieffel et Le Mée ont montré que le lobe droit s'arrêtait en général à hauteur de la quatrième côte tandis que le lobe gauche descendait un peu plus bas jusqu'à la cinquième côte. Du pôle

inférieur de chacun d'eux se détachent aussi bien à droite qu'à gauche des prolongements qui viennent se fixer sur la face antérieure du péricarde à hauteur de la sixième ou même de la septième côte et qui atteignent parfois le diaphragme.

Pour la plupart des auteurs, le thymus est directement en rapport avec la face postérieure du plastron sterno-costal, sans interposition d'aucun organe, et la plupart des traités classiques ne signalent pas l'*interposition possible du cul-de-sac pleural* et même d'une *languette pulmonaire*. C'est pourtant une éventualité très fréquente qui semble avoir été signalée pour la première fois par Cruchet.

Celui-ci a bien montré combien pouvait être variable le trajet de ce cul-de-sac pleural qui s'insinue plus ou moins à droite et à gauche de la ligne médiane entre le thymus et la paroi, pouvant aller jusqu'à rejoindre celui du côté opposé, isolant alors complètement la glande.

Ce rapport a cependant une importance considérable, car il explique combien peut être variable l'aire de matité thymique, même en dehors de toute modification anormale du volume de l'organe.

EN ARRIÈRE le thymus est loin de la paroi postérieure de la loge, formée par la *face antérieure des corps vertébraux* doublés de l'aponévrose et des muscles prévertébraux. L'écartement est réduit à son minimum au niveau de l'orifice supérieur du thorax ; il s'accroît ensuite très rapidement.

LATÉRALEMENT la loge thymique est fermée dans sa

partie supérieure par les *muscles sous-hyoïdiens* et par la partie la plus externe de la gaine vasculaire du cou ; dans sa partie inférieure la limite est formée par la *face interne des poumons* recouverte de la *plèvre médiastine*, et plus spécialement par leur portion pré-hilaire. Le thymus reste distant de 4 à 5 mm. environ de chacune de ces parois.

La loge thymique est fermée EN HAUT par le bord inférieur de l'isthme du corps thyroïde. Y a-t-il contact entre les deux organes ou ne sont-ils unis l'un à l'autre que par des ligaments fibreux ? C'est une question qui n'est pas encore résolue et sur laquelle ont été émises les opinions les plus contradictoires.

Elle est enfin largement ouverte EN BAS et se prolonge jusqu'au diaphragme.

Cette loge thymique ainsi constituée est nettement trop grande pour son contenu et le thymus aurait largement la place de s'y développer à l'aise sans entraîner de troubles de la compression, sauf peut-être au niveau de l'*espace critique de Grawitz*, espace inextensible et de petite dimension compris entre le manubrium sternal et la face antérieure du rachis. Cette disposition anatomique doit imposer la plus grande circonspection avant d'admettre la réalité des troubles de compression au cours de l'hypertrophie thymique.

c. — Rapports à l'intérieur de la loge.

Dans cette loge le thymus est en rapport avec de nombreux organes, que nous étudierons successive-

ment. Les rapports entre le thymus et la *trachée* sont de tous les plus faciles à constater, il est de toute évidence que le thymus se moule étroitement sur la face antérieure de la trachée s'insinuant par des prolongements plus ou moins grêles dans les espaces trachéocarotidiens et pouvant même à gauche atteindre l'œsophage. On concluait autrefois de ces rapports intimes que le thymus pouvait déformer et écraser la trachée : cette opinion n'est plus unanimement admise.

Le thymus est également en rapport avec tous les *gros vaisseaux de la base du cœur* qui sont à leur origine ou à leur terminaison en contact plus ou moins intime avec lui. Il repose en effet sur la face antérieure de la portion ascendante de la *crosse de l'aorte* et sur l'origine de la portion horizontale tandis que le *tronc artériel brachio-céphalique et la carotide primitive gauche* sont déjà à une certaine distance en arrière. Mais dans la région cervicale les *deux carotides primitives* croiseront à angle aigu ouvert vers le haut les bords latéraux du thymus.

La *veine cave supérieure* est assez distante de son bord droit, par contre les *veines jugulaires internes* le longent latéralement dans la portion cervicale. Mais son rapport veineux le plus intime est constitué par le *tronc veineux brachio-céphalique gauche*. Celui-ci s'insinue en général le long de la face postérieure du thymus qu'il sépare des grosses artères de la base du cœur et sur laquelle il imprime en général un léger sillon. Mais les anomalies sont particulièrement nombreuses et le tronc veineux brachio-céphalique peut

passer devant le thymus (Mettenheimer et Dwornitschenko, Grüber et Olivier), entre ses deux lobes (Charpy, Farret, Rieffel et Le Mée, Olivier), ou même dans un véritable tunnel traversant un des lobes (Charpy).

On a tenté d'expliquer par la compression de ces différents vaisseaux la mort subite chez des sujets présentant un gros thymus : il semble que ce soit là une éventualité exceptionnelle. La même pathogénie a d'ailleurs été invoquée pour les nerfs qui présentent également avec le thymus de nombreux rapports.

Les *nerfs phréniques* descendent en effet sur les faces latérales du thymus : les rapports sont plus intimes avec le phrénique gauche qu'avec le phrénique droit comme l'ont montré Robinson, puis Rieffel et Le Mée dont l'opinion est admise par Olivier. Cependant il semble bien que le phrénique gauche ne soit pas à l'intérieur de la capsule thymique jusqu'à l'âge de 2 ou 3 ans comme le voulaient Rieffel et Le Mée, et qu'il soit simplement compris dans un dédoublement de celle-ci (Olivier). C'est un fait important pour la thymectomie.

Le *nerf cardiaque inférieur droit* est encore en rapport intime avec la face postérieure du thymus qu'il sépare de la face antérieure de la crosse de l'aorte (Rieffel et Le Mée).

Le *pneumogastrique gauche* n'a déjà plus que des rapports lointains avec le thymus, et il est enfin rare que le récurrent gauche soit en rapport avec le prolongement intertrachéo-carotidien du lobe gauche du thymus.

Vascularisation.

L'irrigation fondamentale du thymus est assurée par les *artères thymiques latérales*, branches des artères mammaires internes, qui au nombre de deux assurent chacune l'irrigation du lobe correspondant dans lequel elles pénètrent par sa face externe.

Pour Olivier, la branche gauche serait souvent plus importante que la branche droite.

Ce pédicule artériel est constant, quelle que soit la forme du thymus ; à côté de lui existent de façon inconstante d'autres pédicules qui varient avec le type morphologique considéré. C'est ainsi que l'on peut considérer :

Des artères thymiques supérieures provenant de l'artère thyroïdienne inférieure et se distribuant surtout aux deux cornes supérieures du thymus ;

Une artère centrale ou postérieure décrite par Latarjet, qui irrigue la face interne des deux lobes et qui naît soit du tronc brachio-céphalique, soit même directement de l'aorte ;

Des artères thymiques inférieures provenant des artères péricardiques ou des artères diaphragmatiques ;

Enfin l'*artère thyroïdienne de Neubauer* fournit également, quand elle existe, des branches au thymus.

Les *veines émergentes* du thymus fort nombreuses et de petit calibre : c'est là une circonstance défavorable pour étudier du point de vue physiologique les propriétés du sang efférent.

La veine principale du thymus s'échappe de l'or-

gane par sa face postérieure et va se jeter sur la ligne médiane dans le tronc veineux brachio-céphalique gauche. Les veines de moindre importance cheminent en sens inverse des artères pour se rendre aux veines mammaires internes, thyroïdiennes inférieures, péri-cardiques et diaphragmatiques.

Innervation.

Les nerfs du thymus étaient, jusqu'à ces dernières années, très mal connus malgré les nombreux travaux souvent contradictoires qui leur ont été consacrés. Cette question de l'innervation du thymus a pourtant une grosse importance, car elle aurait pour certains auteurs des conséquences pathologiques de premier plan.

Les auteurs classiques français font venir les nerfs du thymus du phrénique, du pneumogastrique et du sympathique. Olivier, dans sa thèse, signale seulement le *nerf de Cruchet*, branche du phrénique gauche destinée à l'innervation du lobe gauche du thymus. Sappey, Gérard et Rouvière admettent l'existence de *filets sympathiques* venus au thymus en suivant le trajet des vaisseaux. Il s'y ajouterait, pour Testut et Jacob et pour Latarjet des filets issus du pneumogastrique.

Mais en 1922-1923, Braeucker (de Heidelberg) montra dans un mémoire important que « les nerfs du thymus proviennent des segments cervicaux du sympathique et du vague. Ils arrivent à la glande en première ligne par l'intermédiaire des nerfs cardiaques

et du plexus cardiaque, secondairement par la voie de certains nerfs vasculaires et du phrénique ».

Plus récemment en France Cabanac, puis Cordier et Coulomma ont repris cette question et ont précisé quelle était chez l'homme l'innervation du thymus. Voici les conclusions auxquelles sont arrivés ces deux derniers auteurs après l'étude d'un vestige thymique gauche chez un adulte de 20 ans, de 8 fœtus et enfin de quelques animaux, chiens, chats, lapins.

Le *phrénique* n'innerve qu'exceptionnellement le thymus et l'existence dans la totalité des cas où le thymus recevait une branche du nerf phrénique d'une forte anastomose phréno-sympathique laisse supposer qu'il s'agit en pareil cas de filets sympathiques venus au thymus en empruntant sur une partie de leur trajet la voie du phrénique.

Les nerfs du thymus viennent en réalité du *sympathique* et du *vague*. Ils naissent en des points assez variables mais proviennent tous des *rameaux cardiaques* de ces deux nerfs et particulièrement du nerf cardiaque supérieur du pneumogastrique et des nerfs cardiaques moyen et inférieur du sympathique.

Ainsi se trouverait constitué un véritable *système nerveux cardio-thymique* qui jouerait un rôle de premier plan dans la pathogénie de la mort subite et sur lequel nous reviendrons tout à l'heure. Ces filets nerveux ont un trajet indépendant de celui des vaisseaux, ils pénètrent la capsule par sa face postérieure et forment un riche plexus capsulaire avant de se terminer dans l'intérieur de l'organe.

CHAPITRE III

STRUCTURE DU THYMUS

Une coupe de thymus examiné à la loupe ou à un faible grossissement permet de voir que l'organe dans son ensemble est formé par la réunion d'un grand nombre de lobules de contours polyédriques, séparés les uns des autres par des cloisons interlobulaires émanées de la capsule conjonctive qui entoure le thymus dans sa totalité.

Chacun de ces lobules est lui-même formé par la réunion de plusieurs follicules nettement distincts à leur périphérie et plus ou moins complètement fusionnés à leur centre. Ces follicules représentent l'unité anatomique de l'organe.

Leur *structure* est assez caractéristique et toujours à un faible grossissement ils se divisent en deux zones qui se séparent l'une de l'autre uniquement par leur affinité très différente pour les colorants :

Une *zone périphérique*, très dense et intensément colorée, c'est la corticale ;

Une zone centrale, à la fois moins dense, moins homogène d'aspect et plus claire, c'est la médullaire.

A un fort grossissement, on peut mieux préciser la structure fine du thymus et voir qu'il est formé d'une charpente réticulaire enfermant dans ses mailles les petites cellules thymiques ou thymocytes ; en quelques points de la médullaire apparaissent en outre les autres éléments du thymus dont les plus caractéristiques sont les corpuscules de Hassal. Cet aspect est donc grossièrement celui d'un ganglion lymphatique, mais il aurait, comme le fait justement remarquer J. Jolly, un aspect un peu particulier puisqu'on y voit ni centre clair, ni follicules germinatifs.

Nous allons maintenant étudier plus en détail chacun des éléments constitutifs du thymus.

A. — Charpente conjonctivo-vasculaire.

La capsule fibro-celluleuse du thymus dont nous avons déjà signalé l'existence émet par sa face profonde de nombreux prolongements très minces qui pénètrent les espaces interlobulaires, tapissent étroitement la périphérie des lobules et vont former la charpente conjonctive de l'organe.

Cette charpente est faite de faisceaux de fibres conjonctives, de quelques fibres élastiques et de cellules plates sans aucun caractère particulier, aussi n'insisterons-nous pas sur sa description. Nous nous bornerons à signaler son pouvoir phagocytaire très marqué, signalé déjà par Argaud et Pasqué et dont nous avons



FIGURE 1

Coupe de thymus de prématuré de 5 mois
vue à un faible grossissement.

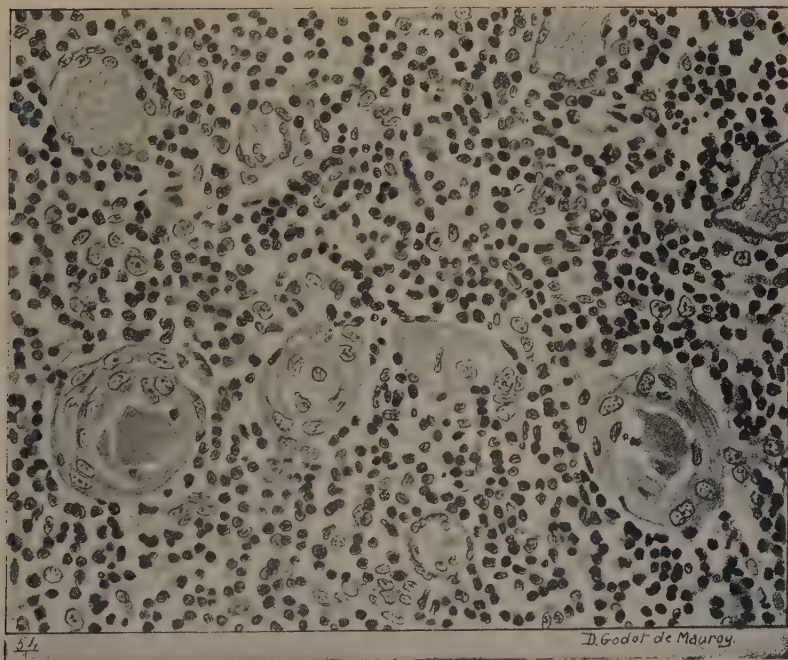


FIGURE 2

Fragment de la coupe précédente vu à un fort grossissement.

pu vérifier la réalité avec notre collègue Foulon en examinant des coupes de thymus après coloration vitale par une solution de carmin lithiné.

A l'intérieur de la cloison interlobulaire cheminent les *ramifications vasculaires* qui entraînent à l'intérieur du lobule, au moment où elles pénètrent, une certaine quantité de tissu conjonctif qui leur forme un manchon cellulaire très lâche : le septum vasculaire de Krause.

L'*artère*, après avoir cheminé dans l'espace interlobulaire, pénètre le lobule, abandonne quelques rameaux à la médullaire et se termine par un bouquet de branches qui montent entre les follicules et se résolvent en un réseau de capillaires radiés largement anastomosés entre eux.

Les *veines*, au contraire, sont à leur origine périlobulaires, mais après un court trajet elles rejoignent les artères et cheminent en sens inverse.

Les *lymphatiques* ont fait l'objet d'une étude approfondie de Renaut, et il résulte de cette étude que la lymphe arrive aux follicules par des troncs afférents sous-capsulaires ; elle passe ensuite dans les cordons caverneux de la substance médullaire d'où elle gagne les grands sinus du septum et par leur intermédiaire les troncs lymphatiques efférents des espaces interlobulaires, tributaires en dernier ressort des ganglions rétro-sternaux.

Les *nerfs* enfin accompagnent vraisemblablement les vaisseaux, mais nous ignorons tout de leur mode de terminaison.

B. — Thymocytes.

Les éléments les plus nombreux et les plus apparents, lorsqu'on regarde à un fort grossissement une coupe de thymus, sont les petites cellules thymiques ou thymocytes qui, étroitement serrées les unes contre les autres, semblent former à elles seules la corticale et prédominent encore nettement dans la médullaire.

Ces petites cellules thymiques sont des *éléments de petite taille* de 7 à 8 μ de diamètre en moyenne, formées presque exclusivement d'un noyau volumineux entouré d'une étroite bande de protoplasma.

Le *noyau*, riche en chromatine, se colore très intensément; il possède de 4 à 6 vacuoles qui, pour Worms et Pigache, se disposent suivant un type très particulier : le plus volumineux se place au centre et les autres se mettent en cercle autour de lui en formant une couronne en étroit rapport avec la membrane nucléaire. Les figures de mitose y sont fréquentes, surtout dans la corticale.

Le *protoplasma*, peu abondant et peu colorable, présente plutôt une réaction basophile.

Cet aspect morphologique est en somme celui d'un lymphocyte, et c'est la valeur que lui attribuent la plupart des histologistes avec Tourneux et Hermann, J. Jolly, Regaud et Crémieux, etc...

Ils donnent en faveur de cette assimilation un certain nombre d'arguments.

Les plus importants de ceux-ci sont d'ordre purement *biologique*. Hammar et J. Jolly ont montré, le premier chez la grenouille et le second chez les mam-

mifères, que les thymocytes étaient animés de mouvements amiboïdes en tous points superposables à ceux des lymphocytes. Regaud et Crémieu ont également montré que le comportement des thymocytes à l'égard des rayons X était le même que celui des lymphocytes. Enfin la présence de corps de Kurloff dans les thymocytes du cobaye, signalée récemment par J. Jolly et Forester, est un nouvel argument de valeur en faveur de cette hypothèse.

On peut encore joindre à cet ensemble de faits les constatations de Regaud et Crémieu sur la régénération du thymus après roentgenthérapie et celles toutes récentes de Lieurre et Bonciu sur la reconstitution histologique du thymus greffé que nous avons étudiées en détail à propos de l'embryologie.

Il s'y ajoute encore pour les partisans de la théorie de l'immigration un argument embryologique important, car ils sont tout naturellement enclins à admettre que les thymocytes descendent directement des lymphocytes immigrés.

Cependant on peut élever contre cette conception deux légères objections. Tout d'abord, on n'a jamais jusqu'ici observé par la culture des tissus la transformation de ces thymocytes en leucocytes polynucléaires ou en myélocytes. C'est une lacune qui serait particulièrement importante à combler car elle prouverait de façon irréfutable l'identité des deux éléments.

D'autre part on n'a pas pu encore démontrer au cours des expériences de reconstitution histologique du thymus, quel que soit le procédé employé, que les

nouveaux thymocytes provenaient bien des éléments immigrés et ne tiraient pas leur origine des éléments épithéliaux du réticulum ayant échappé à la destruction.

Ces deux critiques ont servi de base aux deux partisans de la théorie de la transformation directe qui *rejetten[t] formellement l'assimilation du lymphocyte et du thymocyte* et en font deux éléments histologiques foncièrement distincts malgré leur commune apparence. Stohr, Maurer, Prenant se sont successivement montrés les partisans de cette opinion, mais c'est surtout Dustin qui a cherché à prouver cette dualité par une expérimentation qui n'est malheureusement pas concluante.

Les propriétés histo-physiologiques du thymocyte seraient pour ce dernier auteur très différentes de celles du lymphocyte : il ne serait pas destiné à passer par diapédèse dans la circulation sanguine, mais uniquement à être détruit sur place par pycnose.

Mais ces propriétés histo-physiologiques particulières ne semblent pas, à notre avis, constituer un critérium suffisant pour affirmer l'individualité du thymocyte. De plus, certaines des conceptions de Dustin sont en contradiction avec des constatations de Regaud et Crémieux qui ont constaté la disparition de thymocytes par diapédèse.

La conception de Dustin rencontre d'ailleurs peu de partisans même parmi les partisans de la théorie de la transformation directe. Certains d'entre eux, parmi lesquels Romieu, qui a clairement exprimé son opinion

dans un mémoire récent, admettent l'assimilation complète du lymphocyte et du thymocyte tout en reconnaissant à ce dernier une origine épithéliale indiscutable.

Cette théorie, déjà soutenue par Retterer, a pris une place plus importante depuis que l'on n'accorde plus qu'une importance relative à la théorie de la spécificité des feuilletts.

Nous continuerons, pour notre part, à admettre l'identité absolue du thymocyte et du lymphocyte, en ne voyant, dans ses propriétés histo-physiologiques particulières, qu'une influence possible des éléments épithéliaux du thymus qui l'entourent, et nous cherchons par ailleurs à confirmer cette hypothèse.

C. — Réticulum thymique.

La charpente réticulaire du thymus n'est pas toujours facile à bien voir sans artifice de préparation, car ses éléments sont souvent masqués par les thymocytes très nombreux et serrés les uns contre les autres sans laisser entre eux aucun intervalle libre. Mais il suffit, pour l'étudier commodément, de laisser à jeun pendant 48 heures l'animal qui sert de sujet d'étude avant de le sacrifier ; les thymocytes disparaissent en grand nombre et laissent vides les mailles du réticulum qui se dessine alors avec la plus grande netteté aux yeux de l'observateur.

Ce réticulum est commun à la corticale et à la médullaire et il se présente partout avec un aspect ana-

logue ; sa structure est seulement un peu plus serrée dans la corticale que dans la médullaire.

Il est fait de *grosses cellules étoilées* anastomosées les unes aux autres par des prolongements lamellaires ou filiformes qui circonscrivent les mailles dans lesquelles sont inclus les thymocytes.

Leur *noyau* est ordinairement volumineux et pauvre en chromatine ; certaines d'entre elles possèdent des noyaux multiples, mais c'est là une exception.

Leur *protoplasma* est capable d'édifier des fibrilles non collagènes colorables par l'hématoxyline ferrique et qui ont été décrites par Hammar. Ces fibrilles diffèrent par conséquent quelque peu de celles que l'on rencontre dans la trame des ganglions lymphatiques et qui sont formés de fibres collagènes ou précollagènes. Il y a lieu de signaler cette différence qui contribue à séparer le thymus du groupe des autres organes lymphoïdes.

Ce réticulum prend à la périphérie du lobule un aspect un peu particulier, ses cellules deviennent cubiques et se disposent sur un seul rang qui vient doubler la vitrée délimitant la périphérie des grains thymiques. On donne à cette rangée cellulaire le nom de *couche marginale*.

Il est considéré à l'heure actuelle par la presque unanimité des auteurs à la suite de Hammar et de J. Jolly comme un *dérivé des éléments épithéliaux primitifs* du thymus : l'existence de la couche marginale est le meilleur argument qui plaide en faveur de cette hypothèse.

Il paraît cependant doué de *propriétés phagocytaires* sur lesquelles les recherches de Jaffé et Gottermann, d'Isysojew, de Mandelstmann ont attiré l'attention et qui ont permis à Lubarsch de le classer dans le système réticulo-endothélial.

Cette opinion a été reprise récemment par Babès qui fonda sa théorie sur la présence dans la cellule de quantités excessives de lipoïdes et sur son infiltration par des pigments ferriques.

Nous avons de notre côté, en collaboration avec notre collègue Foulon et dans l'espoir d'élucider ce problème, étudié le comportement du réticulum thymique à l'égard des colorations vitales.

Dans une première expérience, nous avons injecté à 3 reprises et à 48 heures d'intervalle sous la peau de la région cervicale d'un cobaye 2 cc. de solution de carmin lithiné ; celui-ci passa bien dans la circulation et fut partiellement éliminé par les urines. L'animal fut sacrifié deux jours après la troisième injection et nous avons étudié des coupes de différents organes après coloration au bleu de toluidine.

Le réticulum des ganglions cervicaux voisin du lieu d'injection, de même que les histiocytes de la capsule conjonctive et des cloisons interlobulaires du thymus étaient surchargés de grains de carmin. Par contre seules quelques rares cellules du réticulum thymique en contenaient un ou deux grains. Il y a donc une discordance frappante et qui mérite d'être retenue.

Mais le blocage du tissu réticulo-endothélial n'était pas dans ce cas absolument parfait, car les cellules de

Kupfer du foie et les sinus de la rate ne contenaient pas de carmin. Aussi nous n'avons voulu tirer de ce premier cas aucune conclusion et nous avons par la suite repris nos expériences.

Dans notre seconde série d'expériences, nous avons injecté, toujours à 48 heures d'intervalle, mais cette fois à cinq reprises, une quantité de solution de carmin lithiné variant entre 2 et 4 cc. Le lieu d'injection choisi fut cette fois la face externe de la cuisse. Les animaux furent de même sacrifiés deux jours après la dernière injection.

L'examen des coupes montra dans les deux cas un blocage très satisfaisant du système réticulo-endothélial, car on pouvait constater la présence de grains de carmin dans les cellules de Kupfer, dans le rein, et dans le réticulum des ganglions lymphatiques, voisins du lieu d'injection, et aussi, quoique en moins grand nombre, dans la rate.

Sur les coupes de thymus nous avons pu constater, comme au cours de notre première expérience, que seuls les histiocytes de la capsule conjonctive et des cloisons interlobulaires étaient surchargés de grains de carmin. Les cellules du réticulum n'en contenaient aucune trace.

La réticulum se comporte donc, à l'égard des colorants vitaux, d'une façon différente de la capsule et des autres éléments constitutifs du système réticulo-endothélial. Ce fait vient donc à l'encontre de l'opinion des auteurs que nous venons de citer et ne permet pas de faire rentrer sans réserve le réticulum thy-mique dans ce système réticulo-endothélial.



Coupe de thymus de cobaye sacrifié après injections les jours précédents de solution de carmin lithiné dans le tissu cellulaire sous-cutané. En médaillon, les cellules chargées de grains de carmin à un plus fort grossissement.

D. — Corpuscules de Hassal.

Les corpuscules de Hassal, d'après la dénomination unanimement admise aujourd'hui et qui a remplacé les termes de corps concentriques de Ecker et de globes épidermiques de Verneuil, constituent la formation histologique la plus caractéristique du thymus. Ils soulèvent en outre des problèmes histophysiologiques qui sont loin d'être résolus.

Ces éléments étaient même considérés jusqu'à ces dernières années comme une formation exclusivement thymique ; mais récemment Romieu a signalé leur présence dans un cas d'hypertrophie de l'amygdale de Luschka chez une fillette de 5 ans, et Stohr et Gulland en ont vu quelques-uns dans les formations lymphoïdes du tube digestif. L'existence fréquente de glandules thymiques aberrants et les relations embryologiques intimes qui unissent le thymus et le pharynx permettent toujours d'autre part de se demander s'il ne s'agit pas d'un nodule thymique aberrant et doivent rendre très circonspects sur la valeur exacte qu'il convient d'attribuer à de tels faits qui restent exceptionnels.

Ces corpuscules de Hassal se rencontrent exclusivement dans la substance médullaire au nombre de 2 à 6 en moyenne pour chaque lobule. Ils ont une forme arrondie ou ovalaire et mesurent en moyenne 15 ou 20 μ de diamètre ; il existe d'autre part des éléments de très grande taille, pouvant atteindre de 60 à 200 μ et qui semblent résulter de la coalescence de plusieurs de ces corpuscules simples.

Ils comprennent, au point de vue histologique, deux zones bien distinctes, nettement caractérisées par l'aspect des éléments qui la composent.

La *partie périphérique* est formée de cellules épithélioïdes aplaties qui s'imbriquent sur plusieurs rangs en bulbe d'oignon : leur noyau est volumineux et souvent vésiculeux : elles contiennent fréquemment de la cholestérine et des grains formés d'une substance paraissant assez voisine de la kératohyaline.

La *partie centrale* ne se présente pas toujours sous le même aspect : tantôt elle est formée de deux ou trois grosses cellules claires, sphériques ou polyédriques, à noyau volumineux ; tantôt ces cellules centrales sont en voie de dégénérescence et ne forment plus qu'une masse amorphe dans laquelle se reconnaissent seuls quelques débris nucléaires ; tantôt enfin le corpuscule s'est transformé en une véritable cavité kystique entourée de coque lamelleuse. On admet actuellement que ces différents aspects correspondent à des stades évolutifs successifs, car le corpuscule de Hassal est, comme l'ont très bien montré Regaud et Crémieu, une formation instable en voie de perpétuel remaniement.

L'origine épithéliale de ces corpuscules de Hassal est aujourd'hui presque unanimement admise. Cependant Nussbaum, Machowski et Dustin avaient émis l'opinion que chez les reptiles et les chats ils dériveraient des vaisseaux soit par prolifération de l'endothélium vasculaire, soit par hypertrophie des cellules périthéliales. Ces idées ont été reprises récemment par Kos-

towicki et par Bastenie dont les constatations sont en opposition formelle avec celles plus récentes de Lieurre et Bonciu.

En étudiant en effet l'évolution d'un fragment de thymus greffé dans le muscle, ces auteurs ont vu tout d'abord disparaître les thymocytes et les corps de Hassal. Seules à ce moment persistent les cellules du réticulum.

Bientôt ces cellules épithéliales se rapprochent, entrent en mitose et on voit apparaître ensuite au milieu de ces nodules épithéliaux de formation récente les nouveaux corpuscules de Hassal qui n'ont à ce moment aucun rapport avec les vaisseaux avoisinants.

Il reste donc en dernière analyse entre le corps de Hassal et les vaisseaux de simples relations de contact intime déjà signalées par His et Ranvier.

Cette dernière opinion est rendue plus vraisemblable encore par les rapports étroits et maintes fois constatés qui unissent l'involution du réticulum et le corpuscule de Hassal et sur lesquels nous allons maintenant nous étendre.

Cette question des rapports qui unissent le réticulum thymique et le corpuscule de Hassal soulève le très intéressant problème de la valeur qu'il convient d'attribuer aux corpuscules de Hassal.

Ils ont été primitivement considérés comme de simples *reliquats de l'ébauche épithéliale du thymus*, mais dès que fut constaté leur perpétuel renouvellement même pendant la période d'involution de l'organe, cette hypothèse fut abandonnée et Virchow le

premier les apparenta aux globes épidermiques des cancroïdes.

La plupart des auteurs actuels les considèrent, à l'heure actuelle, comme un *centre d'involution des cellules du réticulum* et Prenant, von Ebner, Hammar ont pu saisir toutes les phases de transition entre les cellules réticulaires et le corpuscule de Hassal. Ces constatations ont été confirmées par Regaud et Crémieu et par Jolly et Levin qui ont vu se multiplier et se développer les corpuscules de Hassal après irradiation du thymus, alors que dans le même temps les petites cellules thymiques disparaissent en grand nombre et que les cellules du réticulum sont en régression.

Il ne faudrait pas cependant négliger de parti pris l'opinion de Ver Eecke reprise par Mensi et Bell qui attribuent au corpuscule de Hassal une *fonction sécrétoire*. Il est bien évident qu'aucun argument probant n'est venu jusqu'à ce jour confirmer leur hypothèse et que le terrain sur lequel ils s'appuient est extrêmement fragile.

Mais il faut tenir compte de la corrélation étroite qui unit le corpuscule de Hassal et l'activité fonctionnelle du thymus bien mise en évidence par Hammar et sur laquelle insistent également Lucien et Parisot. Nous avons été de notre côté frappé par l'abondance des corpuscules de Hassal dans le thymus en pleine activité physiologique des animaux jeunes qui servent à la préparation des extraits que nous utilisons en clinique ; en outre nous avons constaté que les cor-

puscules de Hassal étaient particulièrement nombreux dans le thymus des nouveau-nés morts accidentellement et qui ne présentaient par conséquent aucune manifestation d'involution thymique.

Nous ne pouvons malheureusement pas apporter sur ces derniers points de données très précises, car nous avons dû nous borner à faire une numération des corpuscules de Hassal par champ microscopique dans les différentes préparations que nous avons examinées et nous estimons que c'est là un procédé trop peu rigoureux pour lui attribuer une valeur absolue.

E. — Éléments divers.

A côté de ces trois éléments fondamentaux, thymocytes, charpente réticulaire et corpuscules de Hassal, que l'on rencontre de façon constante dans le thymus humain, on a encore signalé l'existence de plusieurs types de cellules sur l'origine et la signification desquelles l'accord n'est pas encore fait.

Ces divers types cellulaires ne se rencontrent jamais simultanément dans une même préparation, et en raison de cette circonstance même leur importance est bien moindre que celle des éléments précédents. Aussi n'insisterons-nous pas sur leur description.

Les plus importants d'entre eux sont les cellules épithélioïdes, les cellules myoïdes et les cellules ciliées.

Les *cellules épithélioïdes* sont des cellules globuleuses, à noyau ovalaire bien délimité, à protoplasma abondant présentant parfois une ébauche de ramifi-

cation. D'abord clair et homogène ce protoplasma devient ultérieurement granuleux par accumulation d'une substance que Worms et Pigache considèrent comme de nature colloïdale tandis que Romieu pense qu'il s'agit de grains de kératohyaline sécrétée ou phagocytée témoignant d'une dégénérescence cellulaire.

Il semble bien que ces cellules épithélioïdes aient la même origine et la même signification que les corpuscules de Hassal, car on les rencontre surtout dans les espèces animales où ces derniers sont peu abondants, et elles semblent présenter les mêmes phénomènes d'accroissement, de disparition et de renouvellement.

Ces cellules épithélioïdes ne se rencontrent que rarement et toujours en petit nombre chez l'homme.

Les *cellules myoïdes* sont encore moins fréquentes chez l'homme et chez les mammifères en général que les cellules épithélioïdes, alors qu'elles sont d'observation courante chez les vertébrés inférieurs. Elles se présentent sous forme d'éléments de grandes dimensions, allongés en bandelettes, d'aspect très curieux. Leur noyau assez volumineux ne présente aucun caractère particulier, mais leur protoplasma strié transversalement rappelle beaucoup celui des cellules musculaires.

Hammar considère encore ces cellules myoïdes comme un élément d'involution du réticulum et les rapproche par conséquent des cellules épithélioïdes. Au contraire Weissenberg et Pensa croient qu'il s'agit de véritables cellules rhabdomyoïdes incluses dans le thymus au cours de son développement. Dustin de son

côté pense que ce sont des éléments mésenchymateux développés aux dépens des cellules périthéliales des vaisseaux.

On a enfin signalé la présence dans le thymus de petites cavités remplies d'un liquide clair non colloïde et tapissées de cellules à bordure en brosse ou ciliées. S'agit-il de vestiges de canalicules embryonnaires ou de formes de dégénérescence des corpuscules de Hassal ? La question n'est pas encore tranchée.

Quant aux *cellules granuleuses* de Watney, de Schedel et de Cuénot, nous ignorons à l'heure actuelle tout de leur nature, aussi nous bornerons-nous à mentionner leur existence. Il semble en tous cas que leur importance soit des plus minimes.

F. — Éléments immigrés.

A côté des éléments purement thymiques, on peut encore rencontrer à l'examen des préparations des éléments de la série lymphatique, grands mononucléaires, lymphoblastes, myélocytes ou même des éléments de la série granuleuse, en particulier des éosinophiles sur lesquels Schaffer a attiré l'attention.

Il s'agit sans aucun doute possible d'éléments immigrés ayant pénétré le thymus par diapédèse et n'ayant aucune signification particulière.

CHAPITRE IV

L'INVOLUTION THYMIQUE

Le thymus est un organe transitoire et ce caractère d'existence temporaire lui est reconnu depuis longtemps déjà, par les anatomistes ainsi que par les cliniciens. Mais le moment où commence son évolution a suscité par contre de très nombreuses discussions.

Ce n'est en réalité que depuis les travaux de J. Jolly que l'on sait *fixer le début de l'involution physiologique du thymus au moment de la maturité sexuelle*. C'est un fait commun à toutes les espèces animales, et s'il a semblé que le thymus humain et celui des oiseaux échappaient à cette règle, des recherches plus récentes ont montré qu'il n'en était rien et ont permis de rectifier des notions erronées.

Chez les oiseaux en effet le début de l'involution thymique est nettement postérieur à la maturité sexuelle ; mais chez eux la bourse de Fabricius, formation lympho-épithéliale très analogue au thymus par sa structure, vient sans doute suppléer le thymus

dans certaines de ses fonctions, et elle entre en régression, comme l'a bien montré J. Jolly, au moment précis de la maturité sexuelle. Il n'y a donc déjà plus dans ce cas qu'une anomalie apparente.

Chez l'homme, d'autre part, on avait longtemps admis, à la suite de Rauber, que l'involution thymique commençait vers la deuxième ou la troisième année au plus tard. Mais nous avons vu, à propos de l'étude du poids du thymus, qu'il s'agissait là d'une opinion erronée puisque les travaux de Hammar et Ronconi, confirmés depuis par ceux de Sary et Sokoloff, ont montré que le thymus s'accroissait en poids et en taille jusqu'au voisinage de la quinzième année.

Il est cependant rare, au cours des autopsies pratiquées chez l'enfant, de trouver des thymus encore volumineux, et personnellement nous n'avons jamais constaté pareil fait. Mais la cause de cette divergence d'opinion réside dans les conditions d'observations puisque Hammar a poursuivi ses recherches sur des enfants morts des suites d'un traumatisme brutal, alors que la plupart des auteurs et nous-même n'ont étudié que des cadavres de sujets ayant succombé à des infections aiguës ou chroniques, souvent mis à la diète dans les jours qui avaient précédé la mort.

Ce sont là autant de causes qui viennent fausser le poids réel du thymus dont on connaît l'extrême sensibilité à l'égard des agents physiques, de l'inanition, des infections ou des intoxications : et toujours l'organe réagit par une involution accidentelle qui a pu être reproduite expérimentalement.

Il est donc nécessaire de scinder en deux parties le problème de l'involution thymique et d'étudier d'une part l'*involution physiologique* et de l'autre les *involutions accidentelles* ou *provoquées*. Les phénomènes d'involution et les modifications structurales ont dans l'un et l'autre cas une allure très différente.

1° Involution physiologique.

L'involution physiologique du thymus est d'abord très rapide et dans les premiers mois qui suivent l'éclosion de la puberté l'organe a déjà diminué de 5 à 10 gr. Mais il ne disparaît pas complètement comme le voulaient Cooper, Sinson, Koelliker et Ecker. La persistance de débris thymiques chez des sujets d'âge avancé avait été déjà signalé par Sappey, mais c'est Waldeyer qui a prouvé de façon indiscutable que le thymus persistait toute la vie à l'état de vestiges.

Après cette phase de régression rapide, le thymus est encore pendant une très longue période l'objet de modifications de poids et de structure, moins importantes il est vrai, mais néanmoins certaines, de sorte qu'en dernière analyse l'involution thymique se poursuit pendant la majeure partie de la vie.

Cette involution physiologique du thymus est caractérisée au point de vue anatomique par une diminution de volume de l'organe et par une transformation simultanée du parenchyme glandulaire et de substra-

tum conjunctivo-vasculaire qui va modifier profondément sa structure.

On constate tout d'abord que les follicules thymiques diminuent de taille et que les lobules se rétractent et s'éloignent les uns des autres en prenant un aspect irrégulier et déchiqueté. Cette régression des follicules thymiques est due à la disparition progressive des thymocytes par un processus encore mal défini. Disparaissent-ils par passage dans la circulation avec cessation de la néoformation des petites cellules thymiques ou au contraire sont-ils détruits par le phénomène de la pycnose ?

Là encore on retrouve, quoique sous un angle un peu différent, tous les arguments qui ont été émis à propos de la valeur morphologique des petites cellules thymiques et sur lesquels nous ne reviendrons pas.

Mais quel que soit le processus en cause, cette disparition des thymocytes passe par deux phases successives.

Dans un premier stade, seuls disparaissent les thymocytes de la corticalité : celle-ci se réduit d'abord à une mince bande qui occupe la périphérie du lobule, puis finit par disparaître.

Le lobule se trouve à ce moment réduit à sa médullaire qui conserve son aspect typique ; en particulier les formations hassaliennes sont toujours reconnaissables bien que moins nombreuses. Certaines d'entre elles sont en outre en voie de dégénérescence.

Dans un second stade, parfois très tardif, l'aspect du parenchyme lobulaire se modifie encore : on ne trouve

plus que quelques amas de cellules lymphocytaires au milieu desquelles subsistent de rares formations concentriques représentant des corpuscules de Hassal dégénérées. C'est la constatation de ces derniers éléments qui permet de rattacher à leur origine thymique ces débris cellulaires.

Dans le même temps la charpente conjonctivo-vasculaire subit de son côté d'importantes transformations. Son tissu conjonctif prolifère, s'infiltre de graisse, pénètre dans les intervalles laissés libres par la rétraction des lobules thymiques.

Bientôt cette masse conjonctivo-graisseuse est presque seule visible et constitue le *corps adipeux rétro-sternal de Waldeyer*, dans l'épaisseur duquel on peut retrouver, par l'examen microscopique, isolés les uns des autres et noyés dans la graisse, les quelques fragments de parenchyme thymique qui en indiquent l'origine.

Cette involution physiologique est donc caractérisée par deux phénomènes essentiels : la *raréfaction puis la disparition des petites cellules thymiques*, d'une part, la *prolifération et l'infiltration graisseuse de la charpente conjonctive*, d'autre part.

2° Involutions accidentelles et provoquées.

L'involution accidentelle du thymus est chez l'homme d'une fréquence extrême si l'on en juge par le volume et le poids de la plupart des thymus humains qui sont très inférieurs aux chiffres que l'on

considère actuellement comme normaux. Les causes susceptibles de provoquer cette involution thymique sont d'autre part très nombreuses et semblent épargner peu de sujets. Malheureusement les documents qui en permettraient une étude précise font à peu près complètement défaut et force est de raisonner par analogie avec ce qui se passe chez l'animal au cours des recherches expérimentales.

Le rôle de l'*inanition* a été particulièrement étudié chez l'animal par Ghika, Jensen, Jolly et Lévin, Dustin qui ont tous constaté l'extrême sensibilité du thymus à l'égard du jeûne.

La privation complète de nourriture pendant 24 heures amène déjà la disparition d'un grand nombre de thymocytes dans la corticale, et c'est là un procédé couramment employé pour mieux mettre en évidence le réticulum thymique à cet endroit. Au bout de ce temps le thymus a déjà perdu 20 % de son poids primitif environ, alors qu'on ne constate aucune variation pondérale appréciable de l'animal. Après un jeûne intégral de huit jours, les résultats sont plus nets encore puisque le thymus a perdu 70 % de son poids initial, cependant que le poids du corps n'a baissé dans le même temps que de 30 %.

Si au lieu de soumettre l'animal à un jeûne complet, on se contente de lui donner une ration insuffisante, on constate au bout de quelques semaines une atrophie thymique extrême puisque l'organe est réduit au dixième de sa valeur primitive alors que l'animal n'a subi dans le même laps de temps qu'une perte de poids presque insignifiante.

Des involutions accidentelles comparables ont été observées au cours de diverses *intoxications*, et récemment Dustin et Zyberszac ont pu provoquer chez la souris une involution thymique par injection intra-veineuse de solution de tryptaflavine au millième.

Il en est encore de même au cours de la plupart des *infections* aiguës ou chroniques, et cette involution accidentelle post-infectieuse est une des raisons pour lesquelles on constate si souvent un thymus atrophié chez des sujets ayant succombé à la maladie.

Les *rayons X* et le *radium* déterminent également une involution thymique, dont nous étudierons ultérieurement les modalités.

La constance et la rapidité des résultats, la facilité d'application de la méthode et son innocuité ont fait de la radiothérapie un agent thérapeutique de premier plan pour parer aux accidents souvent menaçants de l'hypertrophie thymique du nourrisson.

La *grossesse* de son côté augmente l'involution thymique préexistante, et Jolly et Lieurre ont pu montrer que le thymus des femelles gravides était plus involué que celui des femelles témoins du même âge.

Les *modifications de la structure du thymus* au cours de ces involutions accidentelles sont très différentes de celles de l'involution physiologique. On n'observe jamais en effet de modifications ni d'infiltration graisseuse de la charpente conjonctivo-vasculaire, et on constate seulement la disparition des petites cellules thymiques de la corticalité avec conservation de la structure typique de la médullaire.

Mais le fait le plus important est la *possibilité de régénération* de l'organe toutes les fois que l'agression toxi-infectieuse ou l'application de rayons X n'ont été ni trop intenses ni trop prolongées. Il en est de même après la grossesse où on peut voir le thymus subir une régénération partielle, sans qu'il recouvre cependant le volume qu'il avait avant la gestation.

Cette reconstitution est comparable à celle que l'on observe après les involutions saisonnières des vertébrés inférieurs ou des animaux hibernants.

Nous avons déjà signalé à propos du développement de l'histogénèse les phases de la reconstitution histologique du thymus, puisque ce sont des préparations de régénération thymique après transplantation de l'organe qui ont servi à Lieurre et Bonciu de matériel d'observation pour étudier l'origine des petites cellules thymiques. Nous ne reviendrons donc pas sur ce point.

La reconstitution thymique peut d'autre part être favorisée par certaines conditions, au premier plan desquelles doit se placer la bonne alimentation.

Dustin a déjà signalé qu'à la fin de l'hiver le thymus des grenouilles surabondamment nourries se régénérerait plus vite que celui des animaux qui recevraient une alimentation normale ; de même Jolly et Lieurre ont montré qu'une alimentation normale et abondante était indispensable à la reconstitution du thymus après la grossesse.

Les résultats les plus brillants seraient obtenus avec

une alimentation riche en nucléines, ou mieux encore par l'ingestion de thymus desséché.

3° **Persistance anormale du thymus.**

Mais on peut aussi, à l'inverse des faits précédents, trouver chez l'adulte un thymus de poids et de volume très supérieurs à la normale, même si l'on admet avec Hammar (dont les recherches ont été d'ailleurs confirmées par Dustin et Zunz), que le thymus pèse encore 25 gr. vers la vingtième année et 15 gr. au voisinage de la quarantaine.

Les auteurs classiques considéraient de tels faits comme une *réviviscence* du thymus, mais les modernes pensent plutôt qu'il s'agit d'une *simple persistance anormale* due à un défaut ou un retard d'involution qui peuvent relever de plusieurs causes :

Expérimentalement J. Jolly et Lieurre ont montré que l'involution thymique n'apparaissait pas chez le cobaye castré avant la puberté ; elle est ralentie et moins complète si on opère l'animal à l'époque même de la puberté. Mais si l'intervention est plus tardive, on n'observe pas de régénération du thymus involué dont le volume et le poids restent stationnaires et ne subissent aucune augmentation.

Un phénomène du même ordre a été observé chez l'homme, chez les sujets castrés avant la puberté : le thymus persiste alors très longtemps sans aucune tendance à l'involution.

Cette persistance du thymus a été signalée encore au cours de nombreuses affections, au premier plan desquelles nous citerons la maladie de Basedow, les tumeurs de l'hypophyse et la myasthénie d'Erb-Goldflam. Il s'agit là de faits dont la signification nous échappe encore.

DEUXIÈME PARTIE

PHYSIOLOGIE DU THYMUS

PHYSIOLOGIE DU THYMUS

La physiologie du thymus a déjà suscité un nombre considérable de travaux qui, malgré la similitude des moyens de recherche utilisés pour les différentes expérimentations, ont fourni des résultats souvent contradictoires et par là même d'interprétation difficile.

Les erreurs de technique ne semblent pas étrangères à certains résultats paradoxaux obtenus par quelques auteurs. Aussi nous semble-t-il nécessaire, avant d'étudier les fonctions du thymus, de faire la critique des procédés d'exploration qui ont permis l'analyse de l'organe et de fixer les limites de ce qu'on est en droit d'attendre de chacun d'eux.

CHAPITRE PREMIER

PROCÉDÉS D'EXPLORATION

Deux procédés seulement permettent l'étude analytique des propriétés physiologiques du thymus : sa suppression fonctionnelle, d'une part, les effets de sa greffe ou de l'administration de ses extraits d'autre part, réalisant alors une véritable hyperthymisation expérimentale.

Ces deux interventions doivent schématiquement donner des résultats opposés, dont la confrontation conduira par un travail de synthèse à la connaissance des fonctions de l'organe.

Mais ces deux procédés d'exploration ne sont pas toujours aisés à mettre en œuvre, et leurs résultats peuvent être faussés par un grand nombre de facteurs extrinsèques : on risque donc, si l'on n'élimine pas les causes d'erreur par une technique rigoureuse, d'attribuer au thymus des propriétés inhérentes à d'autres facteurs.

A. — Suppression expérimentale du thymus.

La suppression fonctionnelle du thymus peut être réalisée expérimentalement par trois procédés : l'extirpation chirurgicale de l'organe, son irradiation par les rayons X et enfin les injections de sérum thymotoxique.

1° Extirpation chirurgicale.

La *thymectomie totale* est le seul procédé qui permette d'affirmer la suppression fonctionnelle complète et exclusive de l'organe. C'est malheureusement une opération délicate grevée d'une lourde mortalité opératoire, souvent difficile à réaliser pour des raisons anatomiques telle que la difficulté d'abord de la glande ou l'existence de thymus accessoires.

Le *choix de l'animal d'expérience* est des plus importants et on ne saurait s'adresser sans discernement à n'importe quelle espèce. Il faut en particulier rejeter formellement le cobaye malgré la facilité d'abord de son thymus entièrement cervical, car il existe chez lui de très nombreux thymus accessoires situés au voisinage de la thyroïde et des parathyroïdes et le long des vaisseaux du cou. Nombre de ces thymus accessoires sont chirurgicalement inextirpables, de sorte que l'intervention est toujours fatalement incomplète et que ses résultats ne peuvent être tenus pour valables.

Il sera de même préférable d'éviter le chien en rai-

son cette fois de la situation anatomique du thymus entièrement intrathoracique et profondément caché derrière le plastron sterno-costal au contact même des gros vaisseaux du cœur et des plèvres. Son extirpation se compliquera souvent d'hémorragies graves, de pneumothorax, qui, en dehors même de la mortalité immédiate élevée qu'ils entraînent, peuvent fausser les résultats éloignés.

L'animal de choix sur lequel Lucien et Parisot ont justement attiré l'attention semble être le *lapin* : le thymus est en effet chez lui facilement accessible et peut être extirpé en totalité sans que l'existence de glandes accessoires ne vienne rendre illusoire cette intervention.

La *technique de l'intervention* mérite également d'être discutée et il importe de ne pas se contenter d'une simple incision cervicale par laquelle on attire peu à peu le thymus en dehors, comme l'ont fait Langerhans et Soweliew, Ghika, Cozzolino chez l'animal, Veau et Olivier chez l'homme. Ce procédé ne permet de faire le plus souvent qu'une thymectomie partielle laissant persister au fond de la loge thymique de nombreux lobules détachés par les efforts de traction de la masse principale de l'organe. Elle expose, chez l'animal tout au moins, à de graves accidents par arrachement des plèvres et du péricarde.

Il semble préférable, comme l'ont préconisé Lucien et Parisot, de prolonger l'incision sur le manubrium sternal et grâce au large jour ainsi obtenu de pratiquer une énucléation sous-capsulaire totale du thymus sans risque de lésion des organes avoisinants.

2° Irradiation par les rayons X.

L'action destructive des rayons X sur les organes lymphoïdes en général fut découverte par Heineke en 1903 mais il ne fit que mentionner brièvement leur action sur le thymus. Dans les années suivantes les travaux de Rudberg, d'Aubertin et Bordet, de Béclère et Pigache faits avec des moyens rudimentaires ou ne portant que sur des points de détail n'éclairèrent que fort peu la question et il fallut attendre l'ensemble des recherches de Regaud et Crémieu pour connaître l'action exacte des rayons X sur le thymus.

Il résulte de leurs expériences qu'il est possible de détruire, en grande partie tout au moins, le thymus par une seule irradiation de courte durée et d'intensité moyenne. Regaud et Crémieu pensaient en 1912 que la dose optima était celle qui correspondrait à la teinte 3 du chromoradiomètre de Bordier, mesurée à la lumière du jour, la pastille de platino-cyanure étant placée sur la peau à 15 cm. du foyer ; la durée de l'irradiation oscillait alors entre 15 et 20 minutes, mais il est vraisemblable qu'avec les moyens dont nous disposons actuellement nous pouvons obtenir le même effet dans un laps de temps beaucoup moindre.

Mais la destruction du thymus obtenue par ce procédé n'est que transitoire : la diminution de volume commence vers le deuxième jour pour augmenter rapidement puisque le cinquième jour le poids de l'organe n'est que le cinquième environ de celui du thymus d'un animal témoin. Le maximum semble atteint du douzième au quinzième jour, mais dès ce moment

commence une période de régénération au cours de laquelle l'organe récupère son aspect et son volume primitif. La *restitutio ad integrum* est complète vers le trentième jour après l'irradiation.

Il est néanmoins possible en augmentant l'intensité de la dose ou en répétant à court intervalle les irradiations d'obtenir une atrophie définitive du thymus. Les expériences de Regaud et Crémieu sur ce point sont beaucoup moins nombreuses ; ils ont néanmoins constaté chez deux chats sacrifiés en pleine santé 43 et 63 jours après deux irradiations d'intensité moyenne à court intervalle que le thymus était réduit à des rudiments infimes et méconnaissables qui semblaient absolument incapables de régénérer même partiellement le parenchyme thymique.

Mais il faut reconnaître que la roentgenisation, malgré les perfectionnements techniques considérables de l'instrumentation, est un procédé imparfait pour l'expérimentation. On ne sait en effet jamais si la destruction de l'organe est bien complète et persistera définitivement sans régénéréscences tardives ; et la possibilité maintes fois signalée de glandules thymiques aberrants échappant à l'irradiation vient encore enlever de la précision aux résultats. D'autre part, malgré toutes les précautions prises, on n'est jamais en mesure d'affirmer que l'irradiation est strictement localisée aux thymus sans atteinte des organes avoisinants. Ces deux considérations limitent donc considérablement la valeur expérimentale de ce procédé.

3° Sérum thymotoxique.

Plus imparfaite encore est la destruction du thymus par des sérums thymotoxiques. Weymeersch est arrivé à produire par ce procédé des lésions thymiques manifestes caractérisées par une sclérose abondante de l'organe avec répartition anormale des cellules lymphoïdes. Il a même pu constater une atrophie complète du thymus d'animaux ainsi traités, « si bien que sans être prévenu, on pourrait difficilement reconnaître un thymus ».

Mais il est peu probable qu'un sérum cytotoxique, qu'il s'agisse du sérum d'animaux de la même espèce âgés et à thymus déjà involués, ou de sérum préparés par tout autre procédé, ait une action élective sur les seules cellules du parenchyme thymique.

C'est donc une méthode toujours aveugle, souvent incomplète, dont les résultats en tous cas ne peuvent jamais être contrôlés et qui doit être par conséquent formellement rejetée par l'expérimentateur.

B. — Hyperthymisation.

Nous entendons sous ce terme d'hyperthymisation des effets produits par la greffe d'un fragment supplémentaire de thymus ou par l'administration prolongée d'extrait thymique chez des sujets dont le thymus est encore en plein état d'activité fonctionnelle et n'a subi d'involution ni physiologique ni accidentelle.

Chacun de ces deux procédés a donné lieu à diffé-

rentes critiques, ils possèdent l'un et l'autre des indications très différentes, basées sur leurs avantages et leurs inconvénients respectifs.

1° Administration d'extraits.

Le choix des extraits a une importance que l'on ne saurait méconnaître : ils doivent en effet contenir la totalité du principe actif de l'organe à étudier, mais ils doivent être privés d'autre part de toutes les substances non spécifiques susceptibles de fausser par leur action propre les effets fournis par la sécrétion thymique.

Comme aucune méthode biochimique n'a permis d'isoler jusqu'à ce jour dans le thymus de substance spécifique, on peut toujours se demander si les deux conditions précédentes sont bien remplies par les extraits que nous utilisons.

On peut évidemment pallier en partie à cette cause d'erreur par des expériences comparatives faites avec des extraits d'autres organes, mais ce n'est là qu'un pis-aller sans valeur absolue, et il serait particulièrement désirable de contrôler la spécificité des résultats obtenus en s'adressant à la greffe, mais nous verrons ultérieurement les difficultés auxquelles on se heurte.

Nous nous sommes personnellement servi pour notre expérimentation de plusieurs sortes d'extraits préparés sous la direction de M. Ambard à partir du thymus de mouton.

a) *Des extraits injectables purifiés* préparés avec

une technique analogue à celle qui est en usage pour la préparation de l'insuline. Les thymus provenant d'animaux qui viennent d'être abattus sont rapidement broyés, réduits en une pulpe fine et traités par l'alcool acide. On précipite ainsi les matières protéiques tout en empêchant l'altération des substances diffusibles.

On fait ensuite une série de filtrages et d'opérations de purification à l'alcool jusqu'à obtention d'un produit délipodé que l'on amène à la concentration voulue par addition d'eau distillée. Nous nous sommes servi d'ampoules dont la concentration variait entre 1 et 10 gr. d'organe frais par centimètre cube.

Ces extraits ne contiennent plus que des traces infimes de matières protéiques, et les méthodes chimiques les plus sensibles ne permettent pas d'y déceler de nucléines ainsi qu'il résulte d'une analyse qu'a bien voulu nous communiquer M. Ambard.

b) *Des extraits injectables non purifiés* préparés suivant le même principe que les précédents, mais l'opération est arrêtée après la première précipitation par l'alcool acide, et c'est à ce moment que ce produit est amené à la concentration voulue par addition d'eau distillée.

Leurs propriétés sont assez différentes des extraits purifiés, et ce fait semble lié à la présence de matières protéiques beaucoup plus abondantes, de lipoides et de nucléines dont nous avons pu retrouver la présence au cours de plusieurs analyses.

A titre de contrôle pour tenter un essai de vérifica-

tion de la spécificité des résultats obtenus, nous avons utilisé des extraits d'amygdales de mouton, préparés suivant une technique rigoureusement analogue.

Tous les extraits dont nous nous sommes servis diffèrent donc profondément des simples macérations de thymus dans l'eau distillée ou le sérum physiologique : en particulier l'action de l'alcool acide s'oppose à l'altération des substances diffusibles dans lesquelles se trouve peut-être la substance spécifique encore indéterminée de la sécrétion thymique.

La *voie d'introduction* a moins d'importance que le choix des extraits. Nous avons utilisé exclusivement chez l'animal la voie parentérale comme étant la voie la plus sûre et la plus facile à réaliser.

Enfin le *choix de l'animal* n'est pas déterminé par les considérations que nous avons développées à propos de la thymectomie : il suffit de choisir des animaux jeunes, aussi près que possible de la naissance. Notre choix s'est porté sur le cobaye en raison de la facilité que l'on a à l'élever dans le laboratoire, et nous avons toujours commencé notre expérimentation sur des animaux nés la veille ou le jour même, c'est-à-dire dans les conditions les plus favorables.

2° La greffe thymique.

L'administration d'extraits thymiques est de réalisation très facile, mais la spécificité des résultats obtenus est pratiquement impossible à démontrer de façon rigoureuse : l'inverse se produit avec la greffe thymique dont nul ne songerait à nier l'action spécifique

mais qui est malheureusement presque impossible à réaliser dans des conditions satisfaisantes.

La *résorption rapide du greffon* semble être en effet de règle, et tous les auteurs ne font que signaler les mécomptes qu'ils ont eus au cours de leurs différentes tentatives. Même chez un animal très jeune et après une opération rapide dont la technique était parfaitement réglée, le fragment greffé se résorbe en moins de 20 jours quel qu'ait été son point d'implantation : foie, rate, épiploon, paroi abdominale.

Seul Birk a pu obtenir une résorption plus lente en fixant le greffon de thymus dans un muscle très vascularisé d'un animal jeune de même espèce et de même âge : la durée d'évolution du greffon est suffisante pour apprécier l'influence que l'intervention a pu avoir sur la croissance ou l'évolution des organes génitaux.

On est frappé cependant en rapprochant ces résultats des expériences de Lieurre et Bonciu sur la reconstitution histologique du thymus greffé de voir que justement le greffon thymique se résorbait dans un délai maximum de 20 jours pour se reconstituer partiellement dans la suite et peut-être qu'avec une technique plus précise et des délais d'observation plus étendus on pourra réaliser des greffes persistantes et confirmer de façon définitive les résultats obtenus par l'administration d'extraits thymiques.

CHAPITRE II

LES RÉSULTATS OBTENUS

Les fonctions attribuées successivement au thymus par des auteurs dignes de foi sont des plus nombreuses. Mais la plupart d'entre elles ont provoqué des contestations de la part d'expérimentateurs dont les travaux sont tout aussi probants, ce qui crée des difficultés sérieuses si l'on veut exposer très impartialement la question.

C'est pourquoi une critique très minutieuse de chaque fait rapporté s'impose, afin d'écarter si possible toutes les erreurs relevant d'un défaut de technique ou d'interprétation. C'est aussi la cause pour laquelle on ne peut actuellement conserver qu'un petit nombre de fonctions qui s'appuient sur des résultats concordants maintes fois obtenus par des auteurs différents et qui prennent de ce fait même une valeur de premier plan. On doit par contre maintenir les autres dans le cadre des hypothèses qui attendent encore

confirmation. Il importe donc avant de préciser les fonctions du thymus d'exposer les résultats obtenus par les différents procédés.



Les divergences d'opinion se sont manifestées pour la première fois quand il s'est agi de savoir *si le thymus était un organe indispensable à la vie* et deux opinions contradictoires se sont bientôt affrontées.

Friedleben, Ghika, Basch, Lucien et Parisot pensent que la thymectomie est parfaitement compatible avec une longue survie et que les morts constatées au cours des recherches faites par d'autres expérimentateurs sont le fait de fautes de technique opératoire, de lésions du pneumogastrique ou du récurrent, de l'infection. On ne peut malheureusement pas tenir compte pour étayer cette opinion des expériences plus récentes de Fischl car elles ne portent que sur le poulet et la présence chez cet animal de la bourse de Fabricius doit rendre très circonspect sur l'interprétation des résultats.

En face de ce faisceau de constatations concordantes, on ne trouve guère que quelques cas de mort survenus chez de jeunes lapins éthymés depuis 3 ou 4 semaines et rapportés par Thiroloix et Bernard. Mais la constatation de foyers d'apoplexie pulmonaire à l'autopsie de ces animaux permet de penser que la thymectomie n'est peut-être pas à l'origine de la mort. Ces faits déjà douteux sont à peu près les seuls sur lesquels on puisse s'appuyer depuis que Pari a dé-

montré que la mort après thymectomie des grenouilles observées par Abelous et Billard était le fait d'une septicémie gangréneuse qui ne frappa pas les témoins.

Il est donc possible de déclarer que le thymus n'est pas un organe absolument indispensable à la vie, ou tout au moins que son extirpation est compatible avec une survie d'une certaine durée.

On ne saurait retenir à l'opposé l'opinion de Svehla qui pense que *l'hyperthymisation est susceptible de provoquer la mort*. Nous reviendrons plus en détail sur ce point particulier à propos de la mort d'origine thymique, mais nous signalerons dès à présent que nous n'avons jamais pu provoquer chez le chien d'accidents mortels à la suite d'injections d'extraits thymiques purifiés, même à des doses massives correspondant à 10 grammes de glande fraîche par kilo d'animal.

Cette notion préliminaire étant ainsi établie, nous passerons en revue les différentes fonctions que l'on peut selon toute vraisemblance attribuer au thymus.

I. — Action sur le développement général.

Friedleben semble être le premier à avoir signalé l'influence de la thymectomie sur le développement général. Puis Tarulli et Lo Monaco ont signalé un ralentissement de la croissance survenant chez de très jeunes chiens à qui on a fait l'extirpation du thymus.

Cet état s'accompagne de voracité, de troubles trophiques de la peau, d'apathie, de moindre résistance à la fatigue et aux infections. Mais il ne s'agissait là que de phénomènes temporaires qui disparaissaient au bout de deux à trois mois. Ces faits ont été contestés par Langerhans et Saweliew et surtout par Carbone qui dit n'avoir jamais observé de différences de croissance entre les animaux éthymés et leurs témoins. Mais il a opéré sur des lapins déjà gros, pesant 1.000 grammes environ et par conséquent trop âgés. D'autre part, Tarulli et Lo Monaco en opérant des chiens de 3 à 4 mois n'ont observé aucun des troubles qu'ils avaient constatés chez des animaux plus jeunes. Enfin Paton et Goodal n'ont observé aucun retard de croissance après thymectomie chez le cobaye ; à l'objection de Ugo Soli qui rappelle que chez le cobaye nouveau-né le développement du squelette est déjà très avancé, on peut encore ajouter le fait que le cobaye est un très mauvais animal pour la thymectomie en raison des nombreux thymus accessoires qui sont la règle chez lui et dont quelques-uns sont inextirpables.

Entre ces deux opinions opposées peuvent trouver place les conclusions de Ghika lorsqu'il écrit que presque tous ses opérés « maigrissent et subissent un arrêt de développement pendant les premiers jours ou quelquefois les premières semaines qui suivent l'opération. Chez quelques-uns ces signes vont en s'aggravant et la mort survient, tantôt précoce, tantôt tardive chez d'autres ces troubles sont transitoires, fugaces ; chez d'autres enfin les accidents sont absolument nuls et font complètement défaut. »

La raison de ces divergences d'opinion a été étudiée par Lucien et Parisot au cours de leurs expériences sur le lapin : ils ont montré en effet que la nature et la gravité des accidents observés variaient avec l'âge de l'animal au moment de l'opération, et voici les conclusions auxquelles ils sont arrivés :

En opérant sur de tout jeunes lapins, de 300 à 400 grammes par exemple, on voit, quelques jours après l'intervention, les courbes des témoins et des opérés, d'abord complètement superposables, s'éloigner progressivement ; les différences qui les séparent s'accroissent lentement et régulièrement et atteignent un mois et deux mois plus tard, les chiffres relativement considérables de 450 à 600 grammes.

Ces troubles de l'évolution pondérale ne sont toutefois pas persistants, car si l'on vient à suivre assez longtemps les animaux opérés, on voit qu'ils sont susceptibles de regagner et même de dépasser les poids des témoins.

Si l'on s'adresse à des lapins âgés, de 5 à 600 grammes, on voit que les courbes de poids s'éloignent encore sensiblement l'une de l'autre : les thymectomisés et les témoins augmentent régulièrement, mais la croissance des opérés est beaucoup plus lente. C'est ainsi que un mois environ après l'intervention, on peut constater des différences de 3 à 400 grammes.

A partir de ce moment, les courbes de poids des thymectomisés tendent de plus en plus à rejoindre celles des témoins si bien que les uns et les autres arrivent bientôt à se confondre.

Les effets de la thymectomie sont ici les mêmes que chez l'animal plus jeune, bien que moins marqués et plus passagers.

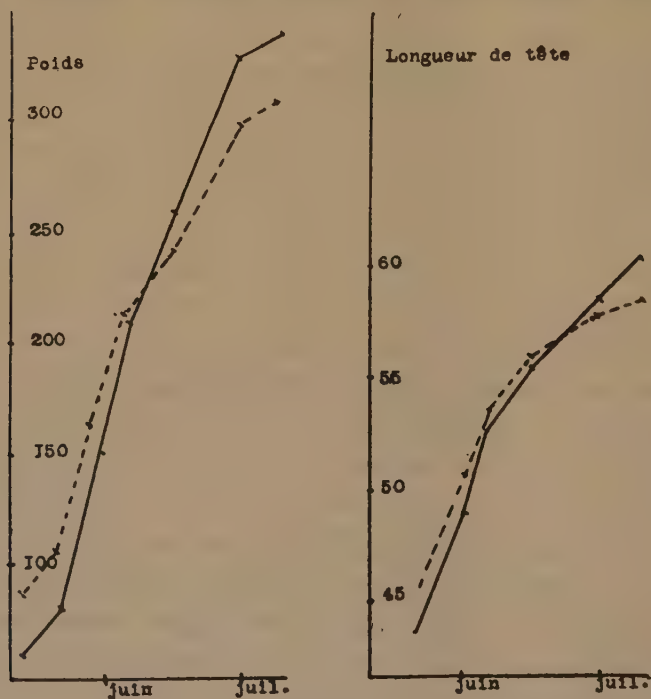
Chez l'animal adulte ou ayant atteint son plein développement la thymectomie produit beaucoup moins d'effets : les courbes de poids des opérés et des témoins restent sensiblement parallèles ; les différences maxima observées de la troisième et de la quatrième semaines ne dépassent guère 200 grammes, s'atténuent rapidement si bien qu'au bout de 7 à 8 semaines, il devient difficile de distinguer les thymectomisés des témoins.

Ces conclusions semblent résumer parfaitement l'action de la thymectomie sur le développement général, et de notre côté nous avons obtenu chez le cobaye des résultats de sens opposé par l'opothérapie thymique instituée dès la naissance.

Nos expériences ont été faites sur plusieurs portées de deux ou trois cobayes chez lesquels nous avons commencé l'hyperthymisation dès le jour de la naissance, quelques instants à peine après que la mère eut mis à bas dans un cas. Nous avons choisi dans chaque portée un témoin, tantôt l'animal le plus beau d'aspect, tantôt le plus chétif au contraire. Les autres animaux ont reçu des injections quotidiennes d'extrait thymique : leur nombre a varié suivant les circonstances entre 10 et 12, la dose d'extrait thymique utilisée à chaque injection variait entre 0 cc. 3 et 1 cc. d'endothymsine dosée à 1 gr. par ampoule. Les animaux en expérience comme leurs témoins ont été laissés avec leur

mère dans les mêmes cages et soumis au même régime.

Pour apprécier le développement général, nous nous sommes servi de deux procédés, d'abord la pesée répétée régulièrement chaque semaine, et ensuite la mensuration au pied à coulisse de la longueur de la tête depuis le museau jusqu'à la protubérance occipi-



CLICHÉ 1

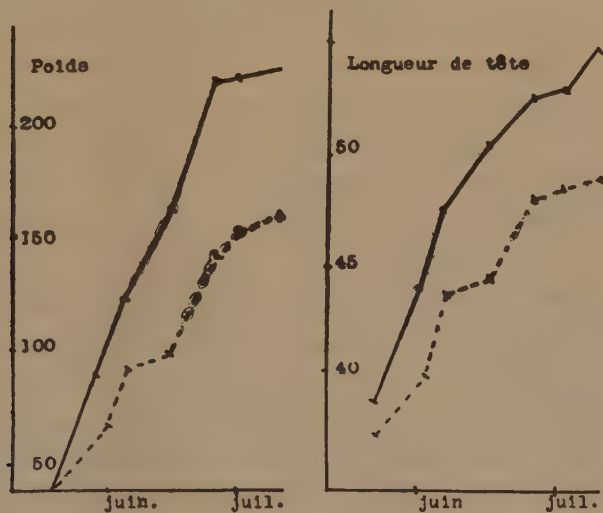
Action de l'extrait thymique sur le développement du cobaye.
L'animal hyperthymisé rattrape puis dépasse son témoin.

talement en évitant la compression des parties molles. Cette méthode nous a paru suffisamment précise, car les mêmes chiffres étaient retrouvés chaque fois que nous

avons voulu les faire contrôler par des expérimentateurs différents avec une erreur de l'ordre de grandeur de 2 à 3 dixièmes de millimètre, et les différences observées entre les animaux en expérience et leurs témoins étaient beaucoup plus considérables.

Pour réduire au minimum ces chances d'erreur, nous avons toujours fait plusieurs mensurations et adopté la moyenne des chiffres obtenus.

Dans ces conditions, nous avons constaté que les animaux auxquels nous faisons de l'extrait thymique avaient une croissance plus rapide et plus marquée



CLICHÉ 2

Action de l'extrait thymique sur le développement du cobaye. L'écart qui existe à la naissance entre les deux animaux s'accroît progressivement.

que les témoins. Si ceux-ci étaient au moment de la naissance de l'animal le plus résistant on voyait se combler la différence de poids et de taille qui les sépa-

raient des animaux en expérience ; si au contraire on avait choisi l'animal le plus chétif, on voyait que la différence devenait plus manifeste dans les semaines suivantes.

Après cette première série d'injections, nous avons sacrifié quelques animaux, mais nous avons laissé au repos pendant une période de 12 jours la majorité d'entre eux pour juger de la persistance de l'action ainsi obtenue : les différences de croissance ne sont plus aussi nettes. Nous avons alors fait dans les mêmes conditions une deuxième série d'injections au cours de laquelle nous avons eu des résultats très comparables à ceux que nous venons d'exposer. Les courbes ci-jointes permettront d'ailleurs de mieux saisir ces faits d'un simple coup d'œil : celles des animaux hyperthymisés montent plus rapidement que celles de leurs témoins.

Les animaux ainsi traités sont-ils à l'âge adulte plus grands et plus robustes que leurs témoins ? Nous ne saurions l'affirmer car une épidémie a malheureusement décimé nos animaux et nous n'avons pu conserver qu'une seule portée pendant un temps suffisamment long. Il y a dans ce cas unique une différence très notable de poids et de taille au profit de l'animal hyperthymisé, mais il est impossible d'en tirer une conclusion. Par contre, le recul de 6 mois depuis la cessation de toute injection d'extrait thymique permet de supposer que cet état est maintenant définitif et que le témoin ne comblera plus son retard.

A ces modifications de croissance peuvent s'ajouter chez certains animaux des *troubles des métamorphoses* mis en évidence chez le têtard par Groebbels et Gudernatsch : ils ont observé simultanément une accélération de la croissance et un retard des métamorphoses.

Gudernatsch a pu préciser davantage le mécanisme de cette double action par l'emploi d'extraits contenant les graisses et l'acétone et d'autres dégraissés. Les premiers retardent la métamorphose sans accélérer la croissance, tandis que les seconds hâtent la croissance sans influencer sur les métamorphoses.

Il découle donc de cet ensemble de travaux concordants que le thymus joue un rôle dans le développement général des organismes animaux, et il semble bien qu'un certain nombre des échecs signalés soient imputables à une erreur de technique. D'autre part, ces résultats physiologiques concordent avec ceux que l'on observe en clinique humaine par l'emploi de l'opothérapie thymique dans les troubles du développement. Il y a donc là deux faits en parfaite harmonie qui semblent prouver la réalité de cette action attribuée au thymus.

II. — Action sur la croissance et le développement squelettique.

Cette influence du thymus est plus facile à mettre en évidence si l'on considère uniquement la croissance squelettique.

Ugo Soli avait déjà signalé que la thymectomie entraînait chez le lapin des modifications dans la longueur des os longs, mais ce sont surtout Lucien et Parisot qui se sont attachés à étudier d'une façon complète le squelette des animaux qu'ils avaient thymectomisés.

Ils ont bien mis en évidence que la suppression du thymus entraînait une réduction générale du volume et de la taille des os, d'autant plus marquée que l'opération a porté sur un animal plus jeune. Chez les animaux plus âgés dont le développement est terminé ou tout au moins très avancé au moment de l'intervention, les effets sur le squelette sont nuls ou très atténués.

Ces différences de développement portent sur la totalité du squelette, mais elles paraissent toucher plus particulièrement certains os, au premier chef les os des ceintures scapulaire et pelvienne, puis les os du crâne et enfin les os des autres membres. Elles intéressent l'os dans toutes ses dimensions et les différents segments d'une même pièce osseuse se trouvent dans leurs rapports volumétriques habituels.

Enfin la réduction de taille et de volume des os suit parallèlement la courbe d'évolution générale du sujet, c'est-à-dire qu'elle s'atténue progressivement avec le temps. Toutefois, il subsiste toujours chez les animaux thymectomisés un certain degré de fragilité squelettique, facilement constatable même lorsqu'ils ont rattrapé ou dépassé le poids de leur témoin.

L'hyperthymisation nous a donné des résultats de



FIGURE 1



FIGURE 2

Action des injections répétées d'extrait thymique
sur la croissance squelettique du cobaye.

FIG. 1. — A gauche : crâne des 2 animaux en expérience.
A droite : crâne de l'animal témoin.

FIG. 2. — En haut : squelette de l'animal témoin.
En bas : squelette de l'animal en expérience.

sens opposé aux précédents. Chez tous les animaux que nous avons mis en expérience, les os étaient plus volumineux que chez les animaux témoins. Ce fait est particulièrement net pour les os du crâne : déjà l'examen comparatif des pièces ne laisse aucun doute, mais la mensuration des différents diamètres est plus démonstrative encore en montrant des différences de 2 à 3 millimètres au profit des animaux hyperthymisés.

La longueur des os se trouve modifiée dans les mêmes proportions, et les différences de taille sont de l'ordre de grandeur de 1 à 3 millimètres, très supérieures par conséquent aux erreurs qui peuvent relever d'un défaut de lecture qui ne dépasse pas un dixième de millimètre. Nous donnons dans le tableau ci-dessous les chiffres que nous avons relevés pour une de nos portées, en les rapprochant à titre de comparaison de ceux qu'ont publiés Lucien et Parisot et concernant une de leur expérience de thymectomie chez le lapin.

Os	Lapins (Lucien et Parisot)			Cobaye		
	Ethymé	Témoin	Différ.	Hyperthymisé	Témoin	Différence
Os iliaque ..	7,6	8,4	— 0,8	4,44	4,41	+ 0,03
Fémur	8,4	9,2	— 0,8	3,67	3,58	+ 0,09
Tibia-Péroné	8,6	9,5	— 0,9	3,93	3,83	+ 0,05
Omoplate ..	5,4	6	— 0,6	2,63	2,63	0
Humérus ...	6,4	7,1	— 0,7	3,13	2,99	+ 0,14
Radius-Cubitus	6,1	6,7	— 0,6	3,55	3,47	+ 0,08
Crâne long. .	7,6	8,5	— 0,9	5,96	5,64	+ 0,32
— larg. .				3,24	3,13	+ 0,11
Maxillaire						
inférieur. .				5,05	4,74	+ 0,31

*
**

Il nous a semblé que l'accroissement de la taille des os était la seule modification observée et qu'on ne pouvait trouver aucune différence entre la forme des os des animaux hyperthymisés et de ceux de leurs témoins. Il semble ne pas être toujours de même après thymectomie. Sommer et Floercken, Ugo Soli, Cozzolino, Tarulli et Lo Monaco ont signalé des incurvations des os longs, du gonflement des épiphyses chez les animaux éthymés; cependant certaines de ces constatations paraissent sujettes à caution, car Lucien et Parisot ont vu que rien n'était plus variable chez le lapin que les courbures des os longs, celles du radius et du cubitus en particulier.

Pour Basch et pour Klose et Vogt, les lésions osseuses sont plus importantes encore et on observait la mollesse et la flexibilité des os, l'arrêt de l'ossification, l'épaississement et l'irrégularité du cartilage épiphysaire; on pourrait même voir survenir pour Klose et Vogt des fractures spontanées, tandis que pour Basch la consolidation des fractures traumatiques serait très ralentie et pourrait parfois aboutir à la pseudarthrose. Enfin la transparence aux rayons X serait accrue. Il y aurait pour eux une grande parenté entre ces déformations osseuses et celles qu'on observe dans le rachitisme, mais cette opinion est combattue par Ugo Soli et par Lucien et Parisot.

Ugo Soli a montré en effet que les lésions osseuses observées après thymectomie consistaient surtout dans

la pauvreté en trabécules osseuses de la portion de l'os qui avoisine la zone de prolifération cartilagineuse, mais qu'on y trouve au contraire de larges espaces médullaires contenant des vaisseaux sanguins et une moelle fibreuse. Ces lésions sont très différentes de celles du rachitisme : les lésions portant sur le point d'union du cartilage et la formation de tissu ostéoïde font en particulier complètement défaut.

De leur côté, Lucien et Parisot n'ont rien vu de semblable aux faits décrits par Basch et par Klose et Vogt. Ils n'ont constaté aucune différence dans l'état du cartilage de conjugaison et il n'existe pas de soudure plus précoce ou plus tardive des épiphyses. L'aspect anormalement clair des radiographies s'explique uniquement par la gracilité de l'os, et malgré la moindre épaisseur de leur tissu compact ces pièces osseuses sont aussi résistantes chez les lapins thymectomisés que chez leurs témoins.

Nous n'avons de même pas trouvé chez les animaux que nous avons hyperthymisés de soudure précoce des épiphyses ni de développement anormal des points d'ossification comme nous avons pu nous en rendre compte par l'examen des pièces des animaux que nous avons sacrifiés.

Une dernière question qui a donné lieu à discussion est celle de la *teneur en chaux* des os des animaux thymectomisés. Schultze a montré que 100 gr. d'os sec renferment chez le chien normal 65 gr. de sels de calcium, tandis qu'ils n'en contiennent que 32 à 34 chez le chien thymectomisé. Les résultats obtenus par Lu-

cien et Parisot chez le lapin ont été un peu différents et ils ont trouvé chez l'animal thymectomisé et chez son témoin des chiffres sensiblement égaux, 27 gr. 23 pour 100 grammes d'os dans le premier cas, et 27 gr. 19 dans le second.

Il n'y a donc qu'un point de l'action du thymus sur la croissance et le développement du squelette qui soit actuellement bien élucidé : c'est son influence sur les dimensions de l'os qui sont réduites chez les animaux éthymés, augmentées au contraire chez ceux qui sont hyperthymisés.

Toutes les autres modifications de forme, de consistance ou de structure que l'on a envisagées ne sont que pure hypothèse, et pour expliquer la variabilité en pareil cas des effets de la thymectomie on avait dû indiquer une influence de l'espèce animale à laquelle on s'était adressé pour l'expérimentation. Il est beaucoup plus vraisemblable d'admettre que ces troubles ne sont nullement en rapport avec le thymus, mais dépendent d'autres causes dont une des principales serait peut-être la claustration et l'immobilité à laquelle sont soumis les animaux.

III. — Action du thymus sur le développement de l'appareil génital.

Il semble également exister des rapports manifestes entre le thymus et les organes génitaux : ceux-ci sont plus nets pour le testicule que pour l'ovaire. Comme

pour les deux fonctions précédentes, les points sur lesquels règne un accord unanime sont peu nombreux et il persiste encore un grand nombre d'hypothèses dont la réalité n'est pas démontrée.

Le fait précis qui a attiré l'attention sur les rapports qui unissent le thymus et les glandes génitales est la constatation par Calzolari de la *persistance anormale du thymus chez les animaux castrés*. De nombreuses observations de Henderson, Parhon et Goldstein, Hammar, Tandler, Ugo Soli, J. Jolly chez les animaux les plus variés (lapins, cobayes, bœufs, chiens, chats, coqs) en ont depuis apporté la confirmation : et pour certains d'entre eux la castration entraînerait non seulement la persistance mais également l'hypertrophie du thymus. Ce dernier point a été signalé particulièrement par Ugo Soli qui a montré que chez le lapin comme chez le poulet le thymus pouvait après castration atteindre jusqu'à quatre fois le volume de celui des témoins.

Notons en passant que ces constatations physiologiques sont en concordance avec quelques observations cliniques montrant la persistance du thymus chez des adultes privés avant la puberté de leurs organes génitaux.

Cet ensemble de constatations devait naturellement conduire à étudier l'influence du thymus sur les organes génitaux.

Voici les faits qui ont été observés.

a. — Thymus et testicules.

A la suite d'une longue série de recherches sur le lapin, Ugo Soli avait conclu que la thymectomie provoquait un ralentissement temporaire du développement testiculaire, mais que la glande reprenait ensuite son développement normal et récupérait son volume habituel au moment de la maturation sexuelle, le dépassant même peut-être dans certains cas. Il notait d'autre part que la même opération n'entraînait chez le poulet aucune des conséquences que nous venons d'énumérer, mais il n'y a là rien qui doive étonner puisque la bourse de Fabricius semble jouer chez les oiseaux une partie du rôle dévolu au thymus chez les mammifères.

Lucien et Parisot ont confirmé l'ensemble des faits rapportés par Ugo Soli et y ont ajouté que l'examen histologique ne permettait pas d'établir de distinctions entre le thymus d'un lapin thymectomisé et celui de son témoin. Ces constatations histologiques cadrent bien d'ailleurs avec le fait que les animaux éthymés conservent leur activité sexuelle.

Paton en collaboration avec Goodal puis avec Noël est arrivé à des conclusions diamétralement opposées et pour lui la thymectomie serait suivie d'une augmentation de volume du testicule. Mais il a pris comme animal d'expériences le cobaye, et on sait que chez lui la thymectomie totale est impossible en raison de certaines dispositions anatomiques.

Enfin Grimani et plus récemment Andersen n'ont

observé aucune influence de la thymectomie sur le développement des testicules et sur le moment d'apparition de la puberté. Les expériences de thymectomie d'Andersen faites sur le rat, parfois le jour même de la naissance, sembleraient assez convaincantes si on avait la preuve que la thymectomie a bien été complète et qu'il ne restait pas de glandules thymiques accessoires.

Par opposition avec l'influence de la thymectomie, il nous faut maintenant signaler l'influence de l'administration de thymus sur le développement des organes génitaux qui a été particulièrement étudiée par Camus et J.-J. Gournay.

C'est tout à fait fortuitement d'ailleurs que ces deux auteurs ont découvert l'influence de l'ingestion de grandes quantités de ris de veau sur le développement des organes génitaux : leur idée première était en effet de préciser les troubles du métabolisme des nucléoprotéides dans le diabète insipide.

Ils avaient pris dans ce but un chien atteint depuis 4 ans de diabète insipide et de syndrome adiposo-génital à la suite d'une lésion provoquée de la base du cerveau et dont l'état durant tout ce temps était resté sans changement.

Ils donnèrent à ce chien pendant quelques semaines une dose quotidienne de plusieurs centaines de grammes de ris de veau cru et de rate. Ils eurent la surprise de voir apparaître chez lui au bout de ce temps, les premières manifestations d'une activité génitale insolite.

Trois mois plus tard, alors que l'obésité et la polyurie ne s'étaient pas modifiées, ils constatèrent que la verge avait doublé, que les testicules avaient augmenté nettement de volume et que les bourses s'étaient développées. Une nouvelle administration de ris de veau amena une nouvelle augmentation des testicules . appréciable à la mensuration.

Cette première expérience ne leur permettant pas de conclusion définitive, MM. Camus et Gournay traitèrent de la même façon trois autres chiens également rendu adiposo-génitaux par lésion para-hypophysaire, et dans les trois cas ils observèrent sous l'influence de l'ingestion de thymus soit un réveil de l'activité génitale, soit une augmentation régulière du volume des testicules qui reprenaient en même temps une consistance normale.

L'ensemble de leurs expériences est relaté dans la thèse de Mandelstamm, ce qui nous dispense d'y insister.

Au cours de nos essais d'hyperthymisation chez le cobaye, nous avons été frappé souvent par le fait que les testicules paraissaient plus développés chez les animaux traités que chez d'autres cobayes du même âge. Mais nos documents sont trop peu nombreux et trop imprécis pour que nous puissions en faire état : dans aucune de nos portées en effet les animaux en expérience et leurs témoins n'étaient du même sexe et nos comparaisons portaient sur des animaux de souche différente,

Ce seul fait suffit à nous empêcher d'en tirer aucune conclusion.

b. — Thymus et ovaires.

L'influence du thymus sur le développement des ovaires a été de beaucoup moins étudiée que la précédente et les faits que nous avons retrouvés dans la littérature sont peu nombreux.

Ugo Soli et Lucien et Parisot ont constaté chacun de leur côté un ralentissement manifeste de la croissance de l'ovaire chez les animaux éthymés : leur volume et leur poids sont inférieurs à ceux qu'on observe chez les animaux témoins pendant quelques semaines, mais ce retard de développement n'est que transitoire et se trouve comblé au bout de quelques mois. Les femelles éthymés sont capables de s'accoupler et de reproduire dans des conditions normales. Il semblerait également que les follicules ovariens soient moins volumineux et fassent une saillie moins prononcée à la surface de l'organe ; le tissu interstitiel serait également moins développé. Les constatations positives dans ce sens sont trop peu nombreuses pour qu'on puisse en tirer argument d'autant que Snydermann a récemment contesté ces faits.

On retrouve encore en présence de ces faits les résultats contradictoires obtenus chez le rat femelle par Andersen : la thymectomie n'entraînerait jamais de retard de la puberté ni de retard de développement ovarien. Mais on retrouve encore les mêmes objec-

tions sur la totalité de la thymectomie que nous avons mentionnées au paragraphe précédent.

De notre côté, nous n'avons pas noté que l'ovaire soit plus développé chez les animaux ayant reçu des injections d'extrait thymique, mais nous retrouvons ici les objections que nous avons citées à propos des rapports du thymus et du testicule et qui nous empêchent de tirer aucune conclusion.

Il semble se dégager de cet ensemble de faits la certitude que le thymus joue un rôle dans le développement de l'appareil génital mâle et en particulier du testicule : ce sont des faits expérimentaux qui ont conduit MM. Lereboullet et Gournay à utiliser avec un plein succès l'opothérapie thymique dans les retards d'évolution génitale comme nous le verrons tout à l'heure.

IV. — Actions sur certains métabolismes.

La dernière des fonctions essentielles du thymus enfin est son influence sur certains métabolismes au premier desquels il faut placer le métabolisme des nucléoprotéides et le métabolisme de base et à titre accessoire les métabolismes du phosphore, du calcium, du glucose, des graisses et de l'eau. Les travaux qui les concernent sont de date plus récente et certains d'entre eux n'ont pas subi encore l'épreuve du temps et de la critique : aussi nous bornerons-nous dans cer-

tains cas à exposer les faits sans chercher à en tirer de conclusions.

a. — Métabolisme des nucléo-protéides.

Ce sont surtout les travaux de J. Jolly et de Dustin qui ont fait ressortir après ceux moins complets de Liesegang, de Salkind et de Pighini le rôle du thymus dans le métabolisme des nucléo-protéides.

La fonction nucléo-protéidopexique serait même la fonction essentielle du thymus : cet organe est en effet très riche en nucléo-protéides, comme en témoigne d'ailleurs sa composition chimique telle que l'ont établi les analyses de Lilienfeld et de Bang cette teneur élevée en nucléines est encore plus évidente si on la compare à celle d'autres organes, ganglions lymphatiques en particulier, puisque selon Bang le thymus contient 3,15 % de nucléinates alors que le ganglion lymphatique en contient seulement 0,69 %.

Mais les opinions divergent déjà quand il faut déterminer si le thymus est capable de réaliser la synthèse des nucléines ou s'il se borne au contraire à accumuler les nucléines de provenance exogène. Klose et Liesegang penchent en faveur de cette première hypothèse, tandis que Pighini, J. Jolly et Dustin sont plutôt partisans de la seconde.

Bien plus profondes encore sont les divergences concernant la spécificité de cette fonction, et on retrouve à leur origine les différentes théories concernant l'his-

togénèse et la valeur morphologique des petites cellules thymiques.

Pour Dustin, en effet, la fonction essentielle du thymocyte serait d'être détruit par pycnose et il est de fait que dans cet organe les phénomènes nucléolytiques sont particulièrement fréquents et se produisent sous les influences extérieures les plus diverses et les plus minimales : la réaction du thymus est à cet égard très différente de celle du ganglion lymphatique ou des autres organes lymphoïdes.

Les produits de cette désintégration cellulaire sont aussitôt la proie des macrophages avec lesquels ils se déversent dans le torrent circulatoire pour parvenir à tous les tissus. Ils sont directement assimilables et peuvent servir à de nouvelles élaborations cellulaires.

Pour intéressante qu'elle soit cette conception de Dustin ne saurait être admise sans réserves. La fonction nucléo-protéidopexique appartient à l'ensemble du système lymphatique comme l'a bien montré J. Jolly et n'est pas le propre du thymus.

Néanmoins, le rôle du thymus dans le métabolisme des nucléo-protéides est des plus importants et c'est de cette seule fonction que découlerait pour Dustin toutes les influences que l'organe peut avoir sur la croissance et le développement. Ce fait est en contradiction avec les résultats obtenus avec certains extraits thymiques comme nous le montrerons.

b. — Echanges respiratoires.

L'influence de la thymectomie sur le métabolisme de base a fait l'objet d'une étude de Rüchti qui avait conclu de ses recherches que les deux organes avaient sur l'élimination du CO_2 et de l'eau une influence opposée.

Nous avons de notre côté étudié avec le Docteur Henri Martin dans le service de notre Maître le Professeur Lereboullet, l'influence de l'extrait thymique sur le métabolisme de base. Ces mesures ont porté sur un grand nombre de malades qui ont été tous suivis pendant plusieurs mois, quelques-uns même pendant plus d'un an.

Ils répondaient aux types cliniques les plus variés, enfants cryptorchides, adiposo-génitiaux ou obèses, adultes aménorrhéiques, hypogénitiaux ou obèses. Chacun d'eux recevait régulièrement tous les deux jours une injection sous-cutanée d'extrait thymique correspondant à 2 ou 5 grammes de glande fraîche. La mesure du métabolisme était faite régulièrement chaque mois, suivant la méthode de Bénédic contrôlée chez les obèses par la méthode de Laulagnié.

L'examen des courbes établies pour chacun de ces malades a permis de les diviser en trois groupes d'importance inégale correspondant à une réaction différente vis-à-vis de l'extrait thymique :

Tendance à l'abaissement de la valeur du M. B. : 66 %
des cas ;

Tendance à l'augmentation de la valeur du M. B. : 16 %
des cas ;

Aucune modification notable de la valeur du M. B. :
16 % des cas.

L'abaissement de la valeur du métabolisme de base est donc l'éventualité la plus fréquente, et l'importance de cette diminution varie dans des limites assez étendues : elle reste ordinairement comprise entre 15 et 25 %. Il est rare qu'elle soit plus accentuée et atteigne 30-35 %, voire même 40 et 63 % dans nos cas extrêmes ; il est exceptionnel qu'elle ne soit au contraire que de 10 à 15 %.

Les courbes se présentent sous un aspect variable : assez rarement la chute de la courbe du M. B. suit immédiatement la mise en œuvre du traitement thymique ; dans la règle elle est précédée d'une élévation temporaire de la valeur du M. B. dont la durée varie entre quelques jours et deux ou trois mois.

Une fois installée la diminution de valeur du métabolisme basal, on peut voir la courbe continuer à descendre régulièrement pendant toute la durée du traitement, d'autres fois elle se stabilise à un chiffre donné et s'y maintient sans changement. On peut, plusieurs mois de suite, obtenir des chiffres absolument identiques.

Après cessation du traitement, on voit le chiffre du métabolisme basal revenir en quelques semaines à ce qu'il était antérieurement.

L'augmentation de la valeur du métabolisme basal ne s'observe que dans 16 % des cas : il semble que cette éventualité se produise surtout chez des sujets

où cette valeur était diminuée avant l'institution du traitement, et les deux cas les plus nets sont ceux où nous avons vu passer les chiffres très progressivement au cours de plusieurs examens successifs de $- 23 \%$ à $+ 2 \%$ et de $- 17 \%$ à $+ 7 \%$. Cette élévation à l'inverse de ce que nous venons de voir dans le cas précédent semble être permanente et stable.

Enfin, dans une proportion rigoureusement analogue de 16% des cas, nous n'avons observé *aucune modification* du métabolisme basal.

La cause et le mécanisme de cette action ne sont pas encore élucidés, et la seule remarque que nous ayons faite est que ces modifications du métabolisme sont absolument indépendantes des résultats thérapeutiques que nous recherchions par ailleurs : nous avons eu dans l'un et l'autre cas aussi bien des succès que des échecs.

c. — Métabolisme du calcium.

Nous avons déjà rapporté les constatations de Schultze concernant la teneur en calcium des os chez des animaux éthymés. Il convient d'en rapprocher un certain nombre de faits qui tendraient à prouver une influence du thymus dans le métabolisme du calcium. Basch a observé une calciurie abondante dans les jours qui suivent la thymectomie ; Ugo Soli a montré que les poules éthymées pondaient des œufs sans coque calcaire, et a pu préciser le mécanisme de ce trouble calcique : il y a à la fois diminution de l'absorp-

tion du calcium alimentaire et exagération de l'excrétion de ces sels par les urines et les feces, soit une réduction nette du pouvoir fixateur des tissus vis-à-vis des sels de calcium.

On peut opposer à ces résultats les constatations de Lucien et Parisot qui n'ont trouvé aucune différence de la teneur en calcium des os des lapins éthymés et de leurs témoins et celle de Sinnhüber qui a étudié les échanges calciques chez les chiens : un animal éthymé, un second ayant reçu des injections intrapéritonéales d'extrait thymique et un témoin avaient rigoureusement le même bilan calcique, ce qui lui a permis de conclure que la thymectomie n'avait aucune influence sur le métabolisme du calcium. Malheureusement, ses recherches ne portent que sur trois chiens, ce qui leur ôte une partie de leur valeur.

En présence de ces résultats contradictoires, d'autres auteurs ont étudié les *variations de la calcémie* après thymectomie ou après injection d'extrait thymique.

Les résultats obtenus jusqu'à présent sont peu nombreux : Hoshi a obtenu après injection de sérum thymotoxique une hypercalcémie transitoire allant de pair avec une diminution du calcium osseux. Nitzescu et Benetato ont eu une action inverse par l'injection d'extraits thymiques et ont observé chez le chien et le lapin une hypocalcémie transitoire. Il y a là deux faits concordants qui sembleraient prouver l'influence du thymus dans le métabolisme du calcium.

Nous avons eu de notre côté des résultats contradic-

toires dans quelques cas où nous avons recherché avec M. Détois, chef de Laboratoire des Enfants Assistés, ou avec M. Barbier, les variations de la calcémie après injections d'extrait thymique. Nos recherches ont porté sur 6 nourrissons et sur 4 adultes. Chez les nourrissons, nous avons obtenu dans deux cas seulement une hypocalcémie sous l'influence de l'extrait thymique ; dans un cas, le taux du calcium sanguin est passé de 108 à 102 milligrammes après 6 injections quotidiennes d'endothymusine à 1 gr. Dans le second cas, il est passé de 103 à 98 milligrammes, tandis que dans les 4 autres, il restait inchangé.

Devant les multiples facteurs qui régissent le métabolisme calcique du nourrisson, nous avons repris la même étude chez les adultes. Dans quatre cas, nous avons constaté une légère augmentation de la calcémie, variation qui ne dépassait guère d'ailleurs les limites physiologiques.

Il est donc difficile, au milieu de faits si peu nombreux et contradictoires de conclure dès maintenant : le rôle du thymus dans le métabolisme calcique n'est déjà pas démontré et encore moins le sens dans lequel s'opèrent les modifications de la calcémie.

d. — Métabolisme du phosphore.

L'influence du thymus sur le métabolisme du phosphore n'existe encore qu'à l'état d'hypothèse. Klose, Vogt, Liesegang, Salkind admettent qu'une des fonctions du thymus est de neutraliser le phosphore en ex-

cès dans le sang, mais ils n'apportent à l'appui de cette hypothèse aucun fait probant.

Les recherches plus récentes de Nitzescu et de Benetato d'une part et de Martinetti d'autre part n'ont pas contribué par les résultats contradictoires qu'elles fournissent à éclairer le problème.

Nitzescu et Benetato en effet ont observé chez le lapin et le chien une hypophosphatémie allant de pair avec l'hypocalcémie que nous avons signalée. Ils ajoutent en outre que cette action est surtout manifeste chez l'animal partiellement parathyroïdectomisé. Mais ils ne précisent pas si leurs dosages ont porté sur le phosphore total ou sur le phosphore organique seulement.

Martinetti de son côté a vu la thymectomie totale entraîner chez le chien une baisse temporaire du taux du phosphore sanguin. Le phosphore inorganique est le premier touché ; il commence à décroître dès le moment de l'opération pour atteindre ses valeurs les plus basses le second jour, et à partir du cinquième jour il remonte lentement pour revenir à son chiffre normal.

Le phosphore organique ne décroît que plus tardivement, vers le cinquième ou le sixième jour seulement ; le taux de sa diminution est plus marqué encore que dans le cas précédent, mais vers le dixième jour les chiffres commencent à revenir à la normale.

Il n'a jamais constaté d'hyperphosphatémie secondaire et le caractère essentiel de ces troubles est leur fugacité suivie d'un retour complet à la normale.



Action de l'extrait thymique purifié sur la circulation et la respiration. A la dose de 10 grammes de glande fraîche par kilo d'animal on n'observe de modifications, ni de la respiration, ni de la pression artérielle, ni de l'amplitude ou de la fréquence des battements artériels.

e. — Métabolisme du glucose.

Nous n'avons sur ce point aucun document personnel, et nous n'avons retrouvé dans la littérature qu'un travail de Macléan et Sullivan ayant trait à la glycémie dans le status lymphatico-thymicus.

Ils ont observé chez 3 enfants atteints de cette affection des chiffres de 42, 52 et 57 milligrammes, alors que le taux de la glycémie aurait été normal chez dix autres enfants atteints d'hypertrophie du thymus.

Ils voient dans cette hypoglycémie un facteur de la mort subite au cours des états thymo-lymphatiques, mais on sait combien s'est trouvée réduite depuis ces dernières années la participation du thymus dans ces divers états.

f. — Métabolisme des graisses.

Nous n'avons également retrouvé sur ce point aucun fait précis : il semblerait cependant que le thymus ait une certaine action sur le métabolisme des graisses puisque l'extrait thymique a entraîné en clinique humaine une importante diminution de poids chez les obèses, et que l'amaigrissement est dû en pareil cas, comme l'a remarqué M. Lereboullet, uniquement à la fonte du pannicule adipeux.

g. — Métabolisme de l'eau.

L'influence du thymus dans le métabolisme de l'eau a été constaté par Parhon, Cahane et Marza et par nous-même.

Ces trois premiers auteurs avaient noté que la plupart des muscles et des viscères, à l'exception toutefois de la thyroïde, des surrénales et des reins, étaient plus hydratés que normalement chez les animaux hyperthymisés.

Nous avons de notre côté constaté à plusieurs reprises une diminution passagère de la diurèse au moment des premières injections d'extrait thymique chez certains de nos malades. C'est un point sur lequel nous reviendrons ultérieurement.

V. — Action sur l'appareil cardio-vasculaire.

Les auteurs classiques s'accordent pour n'accorder à la thymectomie aucune action sur l'appareil cardio-vasculaire. Par contre, la plupart d'entre eux attribuaient à l'extrait thymique une action cardio-vasculaire.

L'injection intraveineuse d'extrait thymique détermine une chute de la pression artérielle avec accélération du pouls. C'est là le fait fondamental signalé par Vincent, étudié surtout par Svehla et confirmé par Sokoloff, Popper et Parisot.

Cette chute de tension est en rapport pour Svehla avec une vaso-dilatation résultant de la paralysie des vaso-constricteurs, il pense même que c'est une propriété spécifique du thymus due à la présence d'une substance dépressive qui n'existerait pas chez le fœtus, apparaîtrait peu après la naissance et persisterait jusqu'à un âge avancé.



Action de l'extrait thymique partiellement purifié sur la circulation et la respiration. A la dose de 10 grammes de glande fraîche par kilo d'animal, on observe une chute temporaire de la pression artérielle avec diminution d'amplitude des battements artériels et tachycardie. En même temps, troubles du rythme respiratoire. Tous ces phénomènes s'atténuent à la longue.

La tachycardie qui l'accompagne serait moins constante : Sokoloff pense qu'elle est produite par une petite dose d'extrait thymique tandis que les fortes doses produiraient au contraire un ralentissement du rythme cardiaque.

Launois est le premier à avoir contesté cette influence cardio-vasculaire : pour lui, l'hypotension ne serait appréciable qu'avec de fortes doses d'extrait thymique et l'action la plus nette consisterait dans le ralentissement des contractions cardiaques avec exagération de leur amplitude.

Ces résultats discordants ont motivé les recherches de Parisot qui a montré que les effets cardio-vasculaires variaient avec l'extrait employé et sa posologie. Ses travaux joints à ceux de Svehla, et de Pachon et Busquet, de Hammar, lui ont permis de conclure que cet effet hypotenseur n'était pas dû à la choline, puisqu'il persiste après atropinisation, mais qu'il était lié à un phénomène d'intoxication protéotoxique. Ce dernier serait peut-être lié à la présence des lymphocytes puisque les extraits préparés à partir du thymus d'athrepsiques ont perdu ces propriétés hypotensives (Lucien et Parisot) et on sait que la caractéristique fondamentale de ces thymus est d'être entièrement dépourvus de lymphocytes.

Nous avons pu dans une série d'expériences poursuivies chez le chien montrer que les phénomènes cardio-vasculaires étaient bien liés à des phénomènes toxiques d'origine protéique et non à l'extrait thymi-

que lui-même. Nous avons, en effet, *injecté à ces chiens par voie intraveineuse* des quantités d'endothymusine, c'est-à-dire *d'extrait thymique purifié*, correspondant respectivement à 1 gr., 3 gr. ou 10 gr. de glande fraîche par kilog d'animal : nous n'avons en aucun cas observé de chute de la pression artérielle, de modifications d'amplitude, des oscillations artérielles ni de modifications sensibles du rythme, sauf peut-être une légère tachycardie, le nombre des pulsations passant de 104 à 116 par minute.

Si, au lieu d'injecter cet extrait thymique purifié, nous injectons au contraire un *extrait thymique incomplètement débarrassé de ses substances protéiques* par arrêt des opérations de purification après la première précipitation par l'alcool et le premier filtrage, nous obtenons une action cardio-vasculaire.

Celle-ci n'était que peu nette pour une injection correspondant à 1 gr. de glande fraîche par kilog d'animal : c'est à peine si nous avons observé dans ce cas une baisse de pression de quelques millimètres, avec retour au chiffre normal de pression en moins de 30 secondes ; il n'y a eu aucune diminution d'amplitude des oscillations, et le rythme cardiaque ne s'est pas notablement accéléré.

Pour une dose de 3 gr. par kilog d'animal, les résultats étaient déjà plus nets, mais à la dose de 10 gr. par kilog, ils ont été absolument probants.

Dès la fin de l'injection, nous avons constaté une chute importante de la pression, atteignant plusieurs centimètres ; en même temps, les battements cardia-



Agrandissement d'une portion du tracé précédent. On y voit très nettement la reprise des battements artériels.

ques se sont accélérés de façon notable, et surtout l'amplitude des oscillations artérielles a diminué au point que celles-ci n'étaient plus perceptibles.

Mais cet état n'a été que transitoire : au bout de 4 à 5 minutes, la tension a commencé à remonter lentement, et au bout de 30 minutes environ elle était revenue à son chiffre antérieur.

Les oscillations artérielles sont restées plus longtemps atteintes : elles étaient encore imperceptibles alors que la tension recommençait déjà à remonter; ultérieurement elles sont restées de très minime amplitude et n'ont jamais retrouvé celle qu'elles avaient avant l'injection. Il n'est pas possible sur ce tracé d'apprécier la tachycardie.

Enfin les effets sont encore plus marqués si on s'adresse comme l'ont fait Svehla et Lucien et Parisot à un extrait obtenu par simple *macération du thymus dans le sérum physiologique* suivie de filtrage sur bougie.

Il suffit de quelques centimètres cubes de cet extrait pour provoquer une chute encore plus importante de la tension artérielle accompagnée des mêmes phénomènes de tachycardie et de diminution d'amplitude des battements artériels. Mais là encore les phénomènes ne sont que transitoires et s'amendent assez rapidement.

Cet ensemble de faits prouve donc de façon évidente que les effets cardio-vasculaires de l'extrait thymique sont des effets non spécifiques, d'ordre protéotoxique : on en observe d'ailleurs de très semblables avec la plupart des extraits organiques.

VI. — Action sur l'hématopoïèse.

On peut rapprocher de cette action cardio-vasculaire l'influence sur l'hématopoïèse signalée par tous les classiques et en particulier par Ghika qui considérait le thymus, il y a quelque 30 ans, comme une « moelle osseuse cervicale ».

Il y a lieu d'envisager différemment cette action sur les globules rouges et les globules blancs.

a. — Globules rouges.

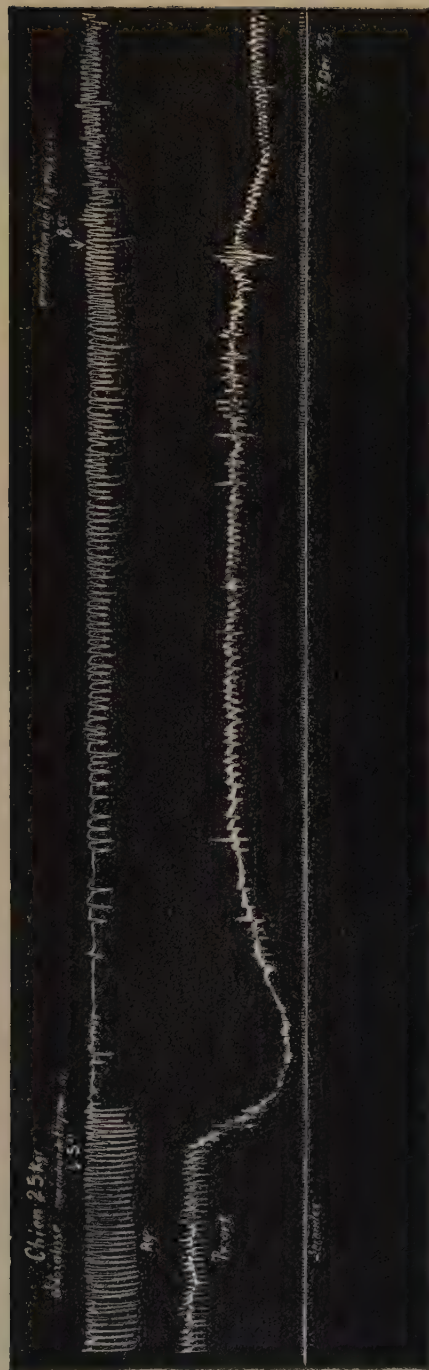
Hewson, Friedleben, Tarulli et Lo Monaco, Abelous et Billard ont successivement admis que la thymectomie entraînait une diminution du nombre des globules rouges. Ghika, de son côté, a eu des résultats contradictoires, tantôt positifs et tantôt négatifs.

Cette anémie consécutive à la thymectomie est niée par Braunchweig, Langerhans et Saweliew, Carbone qui l'attribuent uniquement à la perte de sang provoquée par l'intervention, et il est de fait que cette anémie ne se voit pas dans les cas où l'hémostase a été correctement faite.

Jamais, d'autre part, nous n'avons observé de relèvement du taux des globules rouges sous l'influence de l'opothérapie thymique.

b. — Globules blancs.

L'influence de la thymectomie sur le taux des leucocytes a donné les résultats les plus contradictoires :



Action d'une macération de thymus sans aucune purification sur la circulation et la respiration. Une dose unique de 5 cc. entraîne des troubles respiratoires importants, une chute marquée de la pression artérielle. Ces phénomènes s'atténuent assez rapidement. Une deuxième injection de 8 cc. pratiquée quelques minutes plus tard n'entraîne aucun trouble respiratoire et provoque seulement une légère baisse de la tension artérielle.

Friedleben, Tarulli et Lo Monaco, Abelous et Billard admettent en pareil cas une leucocytose, Baggio et Paton, au contraire, une leucopénie, tandis que pour Carbone et Ghika le taux des leucocytes n'est nullement modifié.

Il semble donc, à la lecture de ces faits, que le thymus n'a aucun rôle dans l'hématopoïèse et cette notion est encore confirmée par les expériences de Regaud et Crémieu qui n'ont constaté aucune leucopénie après irradiation du thymus par les rayons X et par les constatations de Braunschweig et de Petrone qui n'ont vu se manifester aucune activité hématopoïétique du thymus à la suite de la saignée.

Il semble donc que le thymus n'ait aucune part à l'hématopoïèse : c'est cependant, comme le fait remarquer Ghika, un point très difficile à apprécier puisque toutes les expériences sont faites à une période où tous les organes hématopoïétiques sont en pleine activité.

Comme on est dans l'impossibilité de prouver ou de réfuter cette fonction hématopoïétique du thymus, certains auteurs la lui attribuent uniquement pendant la vie intra-utérine. Cette opinion ne repose sur aucun fait précis.

VII. — Action sur la diurèse.

L'injection d'extrait thymique diminue de façon transitoire le taux de la diurèse : son action se fait sentir pendant 48 à 72 heures au maximum, après

quoi le taux des urines remonte à son chiffre antérieur. Chez un de nos petits malades mis au régime constant et que nous avons pu suivre dans de bonnes conditions, le taux des urines était pendant les trois jours qui ont précédé l'institution du traitement thy-mique de 975, 950 et 975 grammes. Il est tombé à 700 grammes après la première injection, à 650 après la seconde pour remonter à 800 après la troisième et à 950 après la quatrième.

Nous n'avons jamais observé de crise polyurique après la cessation du traitement.

Cette oligurie semble liée, comme l'ont montré Parhon et Cahane, à un certain degré de rétention hydrique dans les tissus.

Nous n'avons pas observé de *modifications de la composition des urines* avant et après une série d'injections d'extrait thy-mique. Les dosages qu'a bien voulu faire pour nous M. Détrois ont toujours montré des quantités équivalentes d'acide urique, de bases puriques et de phosphates.

VIII. — Action sur l'appareil respiratoire.

Le thymus ne semble avoir aucune action sur l'appareil respiratoire : son extirpation comme l'administration de ses extraits ne modifient en rien le rythme respiratoire. Toutes les modifications du rythme que nous avons pu voir au cours de nos expériences étaient liées aux phénomènes toxiques observés au cours des

injections d'extraits thymiques non purifiés et nous avons vu que c'était là des phénomènes d'ordre protéotoxique, nullement spécifiques de la fonction thymique.

IX. — Action sur le système nerveux.

La thymectomie a une influence certaine sur le développement psychique, et l'idiotie thymiprive est chez l'animal d'observation courante.

Tarulli et Lo Monaco, Roger et Ghika, Klose ont tous signalé l'apparition chez les animaux éthymés d'apathie, d'affaiblissement intellectuel et de torpeur. La résistance à la fatigue paraît diminuée.

Thiroloux et Bernard ont signalé l'apparition chez les lapins éthymés de convulsions agoniques ; Klose et Vogt ont noté l'augmentation de l'excitabilité électrique. Ce sont là des faits trop isolés pour qu'on puisse en tirer une conclusion, d'autant plus que Basch a observé la même augmentation d'excitabilité électrique chez des animaux ayant reçu des injections d'extrait thymique.

Nous avons observé une seule fois chez le chien des convulsions après injections intraveineuses d'endothymusine correspondant à 3 gr. de glandes fraîches par kilog d'animal. Ce phénomène ne s'est pas reproduit par la suite, même avec des doses plus fortes, ou au cours des injections d'extraits non purifiés : nous pensons donc qu'il s'agit d'une simple coïncidence d'autant plus que la possibilité de convulsions

au cours de l'anesthésie par le chloralosane est un fait bien connu.

Signalons enfin que Baggio pensait pouvoir attribuer au thymus une influence vagotrope : nous n'avons trouvé ni dans nos tracés ni par la recherche chez plusieurs malades du réflexe oculo-cardiaque avant et après injection d'extrait thymique aucun fait qui puisse être la confirmation de cette opinion.

Cette influence du thymus sur le système nerveux et en particulier sur le psychisme cadre bien avec certains faits cliniques. C'est du rapprochement de ces constatations cliniques et physiologiques qu'est venue l'idée à certains auteurs d'utiliser l'opothérapie thymique dans certaines arriérations mentales, comme nous verrons tout à l'heure.

X. — Corrélations fonctionnelles entre le thymus et les glandes endocrines.

Il nous reste enfin à signaler les corrélations fonctionnelles qui peuvent unir le thymus aux glandes endocrines autres que le thymus et l'ovaire : les résultats des différentes expériences faites dans ce but sont souvent d'interprétation délicate.

Les rapports entre le thymus et les *capsules surrénales* sont peut-être les mieux connus : Boinet, Matzoukis et Caligero, Jaffé ont mis en évidence l'hyperthrophie thymique consécutive à la capsulectomie ; cette action n'est pas réciproque puisque Ugo Soli a

montré que la thymectomie n'entraînerait aucune action spécifique sur les surrénales.

Les rapports avec l'*hypophyse* sont plus discutables: Ugo Soli avait cru pouvoir conclure à une légère hypertrophie de l'hypophyse après thymectomie, mais ce fait est contesté par Lucien et Parisot. Par contre, l'injection d'extrait préhypophysaire amènerait chez le jeune canard une atrophie du thymus (Schockaert).

Il est classique de dire que le thymus et le *corps thyroïde* sont deux antagonistes : il semble bien cependant que le corps thyroïde ne s'hypertrophie nullement après thymectomie (Lucien et Parisot) et que la thyroïdectomie ait une influence des plus variables sur le volume du thymus, et cette corrélation n'est nullement prouvée. On ne saurait en tout cas invoquer pour l'établir la persistance du thymus au cours de la maladie de Basedow, car c'est un fait dont la signification nous échappe.

CHAPITRE III

LES FONCTIONS DU THYMUS

Nous venons de voir dans le précédent chapitre les résultats obtenus avec la thymectomie et l'injection d'extraits thymiques sur différentes fonctions organiques. Il est maintenant possible de faire la synthèse de ces données fragmentaires et d'en dégager une vue d'ensemble des différentes fonctions du thymus.

Nos connaissances précises sont encore bien peu nombreuses ; les travaux récents ont cependant comblé quelques lacunes et ont donné à la physiologie du thymus une orientation un peu différente de celle qui régnait il y a quelques années.

Il semble bien que le rôle primordial du thymus soit d'agir sur la *croissance*, et on peut réunir en faveur de cette hypothèse un certain nombre d'arguments dont le premier est son existence temporaire coïncidant exactement avec cette période d'accroissement statural et pondéral intensif de l'organisme.

Si on s'adresse maintenant aux arguments d'ordre physiologique on trouve dans les constatations de Ghika, de Klose et Vogt et surtout de Lucien et Parisot chez les animaux éthymés, comme dans celles que nous avons pu faire chez les animaux hyperthymisés un ensemble de faits concordants prouvant l'influence du thymus sur le développement général et la croissance squelettique des organismes jeunes.

En face de ces constatations positives, on trouve un petit nombre de résultats contraires qui s'expliquent pour la plupart par des erreurs de technique, comme nous avons pu le montrer dans chaque cas particulier.

Ce premier point semble actuellement admis sans discussion.

Le terme de cette influence du thymus sur la croissance semble être fixé par la *maturation sexuelle* : c'est en effet au moment où s'installent les premières manifestations d'activité génitale que commence brusquement l'involution thymique.

Si on joint à cet argument évolutif les constatations de Ugo Soli et de Lucien et Parisot sur l'atrophie relative des organes génitaux chez les animaux éthymés, celles de Camus et J.-J. Gournay sur l'influence du thymus sur le développement des testicules atrophiés, on a encore là un ensemble de faits concordants.

Il s'y oppose malheureusement les résultats contradictoires des expériences d'Andersen, dans lesquelles nous n'avons pu mettre en évidence aucune erreur pa-

tente de technique, mais où on ne peut pas non plus affirmer que la thymectomie était réellement complète.

Cet ensemble de faits laisse planer un léger doute sur le rôle du thymus dans la maturation sexuelle ; il reste néanmoins très vraisemblable, mais devra faire l'objet de nouvelles recherches.

La troisième fonction essentielle du thymus est enfin son action sur le *métabolisme des nucléo-protéides*, et peut-être sur celui du *calcium*. Cette influence n'est d'ailleurs que le corollaire des deux précédentes, et il ne semble pas qu'on doive la considérer, comme le veut Dustin, comme la fonction essentielle du thymus.

Cette fonction nucléo-protéidopexique appartient en effet à l'ensemble du système lymphatique, et non pas exclusivement au thymus; en outre, certaines propriétés des extraits thymiques ne peuvent pas s'**expliquer par ce mécanisme**, comme nous le verrons tout à l'heure.

Il semble enfin qu'on puisse conserver au moins partiellement la *fonction antitoxique* attribuée au thymus par tous les auteurs à la suite de Hammar, de Jolly, de Dustin.

Il y a longtemps déjà que Brieger, Kitasato et Wassermann ont montré le pouvoir neutralisant du thymus à l'égard de certaines bactéries ou de certaines toxines microbiennes. Ce fait a été notamment mis en évidence pour le bacille tétanique, le bacille diphtérique et sa toxine et le vibrion cholérique.

De même, Ver Eecke, Paton et Goodal, Pari, Sokoloff, Crémieu, Salkind admettent tous que les animaux éthyms supportent moins bien les infections que leurs témoins.

Cependant, il ne faut pas oublier les résultats négatifs obtenus par Vincent, Pari, Allen, Pappenheimer, Park et Mac Clure qui n'ont pu mettre en évidence dans le thymus aucune propriété antitoxique. De même, si on admet avec Hammar que le rôle capital du thymus dans les processus de défense est dû à la fois aux corpuscules de Hassal et aux lymphocytes, on conçoit mal que le thymus réagisse aux infections et aux intoxications par une involution alors que les autres organes riches en lymphocytes y répondent par une hyperplasie réactionnelle.

Ces derniers faits contraignent à restreindre la portée de la participation du thymus aux réactions allergiques, mais ne permet d'affirmer d'autre part que le thymus ne joue aucun rôle dans les processus de défense organique.

Ces quatre fonctions résument actuellement nos connaissances sur la physiologie du thymus: toutes les autres influences thymiques qui ont été décrites doivent être rejetées, soit parce qu'elles ont été reconnues erronées, soit parce qu'elles ne sont encore qu'hypothèses sans fondement.

CHAPITRE IV

LE MÉCANISME DE L'ACTION DU THYMUS

Il reste enfin à étudier par quel mécanisme se fait sentir l'influence du thymus sur les différentes fonctions que nous venons de signaler. Là encore se trouvent en présence plusieurs théories, et il convient de dissocier le problème en plusieurs éléments.

Le thymus, tout d'abord, exerce-t-il *une action spécifique* ? C'est évidemment le premier point qu'il convient de résoudre, et il semble qu'on puisse le faire par l'affirmative.

La thymectomie donne en effet naissance à un tableau suffisamment précis lorsqu'elle est pratiquée dans de bonnes conditions pour qu'on ne puisse pas attribuer les résultats obtenus à l'intervention de facteurs extrinsèques. Il ne semble pas, d'autre part, que l'ablation d'autres organes ait réalisé jusqu'à ce jour une symptomatologie expérimentale analogue.

Les extraits thymiques, de leur côté, nous ont paru doués de propriétés spécifiques: leur pouvoir ne sem-

ble pas être le fait d'une action purement symptomatique, puisque celle-ci a fait complètement défaut dans les recherches pharmacodynamiques que nous avons poursuivies. Ils n'ont, en effet, aucune action symptomatique décelable par les procédés pharmacodynamiques usuels, et les expériences de contrôle faites avec des extraits d'organes ayant une structure anatomique comparable — en l'espèce des extraits amygdaliens préparés suivant le même procédé que nos extraits thymiques — nous ont fourni des résultats différents. Nous ne disposons malheureusement à l'heure actuelle que de résultats trop peu nombreux pour juger définitivement la question, mais il nous a semblé au cours de nos premières expériences que les extraits amygdaliens retardaient la croissance osseuse et entraînaient l'atrophie des organes génitaux. Nos recherches concordent sur ce point avec celles de Bompiani rapportées par Romieu.

Cet ensemble permet donc de conclure en faveur d'une action spécifique du thymus dans tous les faits que nous venons d'envisager. C'est un point qui paraît définitivement acquis.

On peut en second lieu se demander si cette action spécifique que nous attribuons au thymus ne se ferait pas sentir par l'intermédiaire d'autres organes et si son rôle ne se réduirait pas à *une simple stimulation hétérotope*. Deux arguments, sans fondements sérieux il est vrai, plaident en faveur de cette hypothèse.

Certains auteurs pensent en effet que le thymus fait sentir son action par l'intermédiaire des glandes gé-

nitales, et ils invoquent en faveur de leur conception les corrélations maintes fois constatées qui unissent ces deux organes. Mais il est facile de leur objecter qu'en réalité le thymus entre en régression au moment des premières manifestations d'activité génitale, et qu'il est beaucoup plus logique de penser que les glandes génitales ne font que continuer l'action antérieurement exercée par le thymus.

De même la connaissance des facteurs somatotropes et gonadotropes mis en évidence dans l'hypophyse avait fait penser que le thymus agissait peut-être par l'intermédiaire de cette dernière glande. Mais aucune corrélation fonctionnelle entre les deux organes n'est en réalité prouvée, bien que tous deux aient des propriétés physiologiques voisines en certains points.

On est donc conduit à admettre que le thymus agit directement sur l'ensemble de l'organisme, mais il n'est pas possible d'affirmer ce fait au même titre que le précédent.

Il reste donc à préciser si cette influence thymique que nous considérerons jusqu'à preuve du contraire comme spécifique et directe, agit uniquement par l'intermédiaire des nucléo-protéines, ou s'il faut faire intervenir une sécrétion thymique. En un mot, le thymus est-il une glande à sécrétion interne ou un organe apparenté aux organes lymphoïdes ? Voyons quels arguments on peut rassembler en faveur de chacune de ces deux hypothèses.

On sait qu'un organe quelconque doit répondre pour pouvoir être considéré comme une glande à sécrétion

interne à un certain nombre de conditions très sévères qui ont été énoncées par Gley et que nous rappellerons brièvement.

Le critère le plus rigoureux et qui seul échappe totalement à la critique est constitué par la réunion de trois conditions fondamentales :

Les cellules de l'organe étudié doivent présenter les caractères d'éléments glandulaires orientés par rapport aux vaisseaux efférents: On doit pouvoir mettre en évidence soit dans ces cellules elles-mêmes, soit dans le sang veineux efférent une substance bien caractérisée et jouissant de propriétés spécifiques.

Le sang veineux recueilli au sortir de la glande doit posséder les mêmes propriétés physiologiques que la glande elle-même.

Malheureusement, ces conditions ne se trouvent qu'exceptionnellement remplies : la plus constante est la condition anatomique et tous les organes rangés jusqu'à ce jour dans le cadre des glandes endocrines présentent à l'examen histologique une disposition rappelant celle d'un élément glandulaire en rapport avec de nombreux vaisseaux. Par contre, l'existence d'un produit d'élaboration cellulaire retrouvé dans la cellule elle-même ou dans le sang veineux n'a pu être que rarement constatée ; en dernier lieu, les dispositions anatomiques propres à chaque organe n'ont pas toujours permis de recueillir le sang veineux à la sortie de l'organe en vue de rechercher s'il jouissait de propriétés physiologiques analogues.

Aussi a-t-on été conduit à tenir compte des effets de

l'ablation de l'organe et de l'injection de ses extraits, et on admet encore l'existence d'une sécrétion interne lorsque se trouvent réunies les trois conditions suivantes :

L'organe étudié a une structure cellulaire de type glandulaire, telle que nous l'avons signalé déjà;

Sa destruction totale doit provoquer un syndrome clinique parfaitement défini ;

Le syndrome réalisé par l'intervention précédente doit disparaître sous l'influence de l'administration régulière d'extraits de l'organe étudié, à l'exclusion de toute autre substance. Il doit en être de même avec la greffe ou la transplantation d'un fragment de l'organe.

Les résultats de ces deux dernières séries d'intervention doivent être concordants et absolument constants.

Ces trois conditions, quoiqu'également peu critiquables, sont beaucoup plus faciles à réaliser que les précédentes, et ce sont elles qui ont servi de base à l'étude de la plupart des glandes endocrines que nous connaissons déjà.

Il reste à déterminer si le thymus peut y satisfaire.

Aucune recherche n'a permis d'isoler jusqu'à ce jour du thymus une substance spécifique bien définie: il faut donc fouiller les arguments anatomiques et physiologiques pour essayer de trouver la preuve d'une sécrétion thymique.

Les *arguments anatomiques* plaident plutôt en fa-

veur de la nature lymphoïde du thymus, puisque son élément essentiel, la petite cellule thymique, s'apparente beaucoup au lymphocyte. Cependant, il ne faut pas oublier la présence des éléments épithéliaux de la médullaire, qui ont été déjà considérés à plusieurs reprises comme les formations sécrétoires du thymus.

Il faut noter en faveur de cette hypothèse les rapports intimes qu'affectent avec les vaisseaux ces différentes formations épithéliales, et en particulier les corpuscules de Hassal. Le contact de ces derniers avec les vaisseaux a paru si étroit à Bastenic et à Kostowicki qu'ils ont voulu en faire des formations mésenchymateuses développées aux dépens du périthélium vasculaire. Lieurre et Bonciu ont fait justice de cette conception.

Cependant cet argument ne suffit pas à prouver l'existence de la fonction sécrétoire attribuée successivement par Ver Eecke aux cellules épithélioïdes, puis aux corpuscules de Hassal.

Cette opinion qui fait du corpuscule de Hassal l'organe sécréteur du thymus est également admise par Mensi et Bell, mais est formellement repoussée par Dustin qui dénie au thymus tout rôle sécréteur, en se basant surtout sur l'aspect de l'organe au moment de son involution. On constate en effet à ce moment la multiplication et le développement des corpuscules de Hassal allant de pair avec la régression et la disparition des petites cellules thymiques. On est conduit par conséquent à attribuer à ces éléments la valeur d'un centre d'involution des cellules du réticu-

lum et à les apparenter à la suite de Virchow aux globes cornés des tumeurs épithéliales. Mais on peut aussi se demander si cette augmentation numérique des corpuscules de Hassal est réelle, et s'il ne s'agit pas d'un accroissement relatif dû à la disparition des autres éléments cellulaires. La constatation de très nombreux corps de Hassal dans des thymus de fœtus ou d'animaux sacrifiés dès la naissance semble en effet prouver que l'abondance de ces formations n'est pas uniquement en rapport avec l'involution de la glande. Ce fait se rapproche beaucoup des corrélations étroites qui unissent le corpuscule de Hassal à l'activité fonctionnelle du thymus et sur lesquelles insistent à juste reprise Hammar ainsi que Lucien et Parisot.

Il semble donc qu'on ne puisse tirer de ces données anatomiques aucune conclusion définitive et que peut-être nos connaissances se trouveront modifiées par l'emploi de techniques histologiques nouvelles.

Les *arguments physiologiques* plaident au contraire en faveur de l'hypothèse d'une sécrétion interne.

Il semble, en effet, que l'on puisse *écarter l'intervention des nucléines*, malgré l'importance primordiale du thymus dans leur métabolisme, bien mise en évidence par les travaux de J. Jolly, de Dustin et de Pighini. Nous avons vu, en effet, que ces nucléines n'étaient pas décelables chimiquement dans les extraits que nous utilisons et qui sont cependant doués d'une activité certaine. D'autre part, les nucléinates utilisés en thérapeutique depuis longtemps déjà ont une action toute différente de celle des extraits thymiques.

Ils agissent surtout comme des stimulants de l'état général et des leucopoiétiques, mais leur action sur la croissance et le développement de l'appareil génital semble bien être nulle.

Il faut encore envisager l'action du thymus en tant qu'*organe embryonnaire*. L'action stimulatrice des tissus embryonnaires sur la croissance est en effet démontrée par les travaux expérimentaux de Carnot et ceux de Carrel et Ebeling ; confirmation en a été donnée, par certaines constatations anatomo-cliniques.

On sait, en effet, le rôle que peuvent jouer dans la croissance du squelette et surtout le développement des organes génitaux les tumeurs tératoïdes : cette influence a été mise en évidence par Askanazi à propos des tumeurs de l'épiphyse, mais peut être également invoquée pour toutes les autres localisations des tératomes, puisqu'il s'agit, comme le fait justement remarquer M. Lereboullet, d'une propriété des tissus de la tumeur et non des propriétés des tissus de l'organe.

Mais l'action de ces organes embryonnaires peut elle-même s'expliquer de différentes façons. On pourrait là encore invoquer l'action des nucléines très abondantes dans les cellules jeunes, mais nous avons vu que leur influence paraissait difficile à admettre. D'autre part, Carrel et Ebeling, de même que Carnot, attribuent ce rôle stimulateur de la croissance à des substances spécifiques qu'ils appellent tréphones ou cytopoiétines et qui sont des corps de nature indéterminée et dont seules sont connues quelques propriétés : ces substances en particulier sont précipi-

tées par l'alcool et demeurent avec les protéines. Il est donc vraisemblable d'admettre qu'elles se trouvent éliminées des extraits que nous utilisons et qu'il n'est pas possible d'invoquer leur action dans ce cas particulier.

On est donc conduit en dernière analyse à *admettre l'existence d'une substance spécifique*, diffusible et non précipitable par l'alcool. Cette substance encore indéterminée existe dans les extraits thymiques et explique leur efficacité. Mais il reste encore à prouver avant d'admettre que le thymus est une glande à sécrétion interne que cette substance passe bien dans le sang et ne reste pas incluse à l'état normal dans les cellules thymiques. Il suffirait pour réfuter sans peine cette deuxième objection de démontrer que le sang veineux recueilli au sortir du thymus est doté des mêmes propriétés physiologiques que les extraits glandulaires. Mais la disposition anatomique des veines du thymus ne se prête malheureusement pas à cette expérimentation. Néanmoins ce passage est très vraisemblable, sinon il serait difficile de comprendre par quelle voie le thymus peut faire sentir son action dans tout l'organisme.

Cet ensemble d'arguments constitue dès à présent une présomption suffisante pour ranger le thymus dans le cadre des glandes à sécrétion interne. C'est l'opinion d'ailleurs à laquelle se rallient la plupart des endocrinologistes modernes, parmi lesquels nous citerons surtout Biedl, Falta, Weill, Parhon et Goldstein, Lucien, Parisot et Richard.

Mais contrairement à ce qui s'est passé pour la plupart des autres glandes endocrines, ce n'est pas la notion d'un syndrome anatomo-clinique bien déterminé qui a orienté dans cette voie : les syndromes thymiques au contraire ont été décrits en se basant sur la symptomatologie expérimentale de la thymectomie.

TROISIÈME PARTIE

PATHOLOGIE DU THYMUS

PATHOLOGIE DU THYMUS

La séméiologie et même l'existence des syndromes thymiques sont encore mal connues : la cause en est l'impossibilité dans laquelle nous nous trouvons actuellement d'explorer cet organe et même l'ignorance que nous avons de ses fonctions exactes malgré les notions acquises à la suite des travaux récents.

Cependant quelques observations d'athymie congénitale ou opératoire publiées par différents auteurs permettent d'ébaucher un syndrome d'insuffisance thymique, encore très imprécis d'ailleurs en raison du petit nombre de cas qui ont servi à le construire.

Les notions physiologiques récentes et les résultats fournis par l'opothérapie thymique permettent peut-être d'autre part de soupçonner une insuffisance thymique au cours d'un certain nombre d'états pathologiques de la période pré-pubertaire ou encore de quelques retards de développement dont la pathogénie reste actuellement obscure.

Il semblerait qu'à l'inverse l'hypertrophie du thymus puisse nous renseigner sur les troubles résultant d'un fonctionnement exagéré de cet organe : mais il s'agit en réalité d'une affection exceptionnelle, infi-

niment plus rare que ne le disent les auteurs classiques, et rien ne permet d'affirmer comme nous le verrons tout à l'heure que l'augmentation de volume du thymus aille de pair avec son hyperactivité fonctionnelle.

Nous étudierons donc successivement :

- les procédés d'exploration du thymus ;
- les syndromes dans lesquels on est en droit d'affirmer une insuffisance thymique et qui se réduisent à quelques cas d'athymie congénitale ou opératoire ;
- les syndromes ou cours desquels on peut soupçonner une insuffisance thymique ;
- l'hypertrophie du thymus avec les deux gros problèmes qui s'y rattachent, les états thymo-lymphatiques et la mort subite par hypertrophie du thymus.

CHAPITRE PREMIER

EXPLORATION DU THYMUS

L'exploration du thymus est encore à l'heure actuelle très imprécise, malgré la multiplicité des moyens de recherche dont nous disposons : aucun d'eux ne peut en effet donner de signe pathognomonique de l'atteinte thymique, et même la confrontation de leurs résultats ne permettra le plus souvent que de soupçonner la participation de cet organe sans pouvoir l'affirmer.

La séméiologie thymique ne possède en effet aucun signe fonctionnel qui lui soit propre ; la situation rétrosternale de l'organe au milieu des éléments du péricard vasculaire de la base du cœur rend presque illusoire son examen physique, hormis les cas qui nous semblent exceptionnels où ses dimensions sont supérieures à la normale. Nous ne possédons enfin aucun test biologique comparable au métabolisme basal pour la thyroïde qui permette l'exploration de sa fonction glandulaire.

Exploration fonctionnelle.

Les seuls signes fonctionnels qui aient jusqu'à ces dernières années attiré l'attention des cliniciens étaient des signes de compression des organes du voisinage par un thymus supposé à tort ou à raison hypertrophié.

Ces symptômes d'emprunt n'ont, à notre avis, aucune valeur pour apprécier la valeur fonctionnelle de la glande : ce sont des signes tumoraux uniquement liés au volume et à la situation anatomique du thymus.

Même s'ils vont toujours de pair avec une augmentation notable du volume de la glande, cela ne signifie nullement que cette hypertrophie soit en corrélation avec un hyperfonctionnement thymique. Ce sont là deux phénomènes qui n'ont entre eux aucun rapport.

Mais il nous semble qu'à côté d'eux, il y ait place dans la séméologie fonctionnelle du thymus pour d'autres symptômes plus intimement liés à sa déficience ou à son hyperactivité fonctionnelles. Malheureusement, il n'est aucune des fonctions du thymus qui lui appartienne en propre et dont la déficience ait un caractère pathognomonique. Aussi est-ce avec les plus extrêmes réserves que nous faisons actuellement rentrer dans ce cadre les quelques manifestations suivantes qui nous ont paru particulièrement fréquentes dans les observations cliniques que nous avons pu recueillir :

— les *retards de la puberté* chez le garçon aussi bien que chez la fille ;

— *certaines obésités* prépubertaires ne s'accompagnant ni de lésions hypophysaires ni de signes d'insuffisance thyroïdienne ;

— *l'ectopie testiculaire* ;

— *certaines anomalies de croissance* que nous nous efforçons de préciser.

Il va sans dire que de nouvelles recherches et un perfectionnement de nos procédés biologiques du thymus sont absolument nécessaires pour donner confirmation de cette hypothèse. Néanmoins les résultats que nous avons obtenus en pareil cas par l'opothérapie thymique nous permettent d'en espérer le bien-fondé.

Exploration physique.

L'exploration physique du thymus est encore dominée par la notion des dimensions normales de l'organe et peut-être certains signes considérés il y a 20 ans comme pathologiques sont-ils en réalité produits par un thymus normal.

Il nous a semblé cependant au cours des nombreuses recherches que nous avons faites que chez l'enfant normal la présence du thymus derrière le sternum ne se traduise par aucun signe physique appréciable.

La *percussion* semble être le procédé le plus riche de renseignements : mais déjà tous ses résultats ont été l'objet de nombreuses critiques qui limitent considérablement sa valeur pratique.

Les auteurs classiques admettent l'existence d'une

zone de matité rétrosternale liée à la présence du thymus, même en dehors de toute hypertrophie de l'organe. En percutant doucement avec un seul doigt la région du manubrium sternal et en allant de dehors en dedans, de la région sous-clavière vers la ligne médiane, on délimite pour Hocsinger, trois zones successives : une zone sonore correspondant au poumon, une zone de matité relative et enfin une zone de matité absolue située juste derrière le manubrium sternal.

L'aire de cette dernière zone de matité absolue a été précisée par Blumenreich : elle est représentée par un triangle dont la base répond au bord supérieur du manubrium sternal et aux articulations sterno-claviculaires, et dont le sommet inférieur se trouve un peu à gauche de la ligne médiane au niveau du deuxième espace intercostal.

Mais pour M. Marfan cette aire de matité absolue fait défaut dans la presque totalité des cas et sa constatation, si restreinte que soit son étendue traduirait presque à coup sûr une hypertrophie thymique. Il serait de règle de trouver seulement en cas de thymus normal derrière le manubrium sternal une étroite zone de matité relative difficile à percevoir, même avec la percussion faible préconisée par MM. Nobécourt et Tixier. Un symptôme plus fidèle signalé par ces deux derniers auteurs consisterait plutôt dans l'élévation de tonalité avec sensation d'augmentation de la résistance au doigt.

Il semble en réalité que l'opinion d'Hocsinger, comme celle de M. Marfan soient toutes deux excessives, et

que dans la pratique un thymus normal puisse donner ou non naissance à une zone de matité franche rétrosternale. Il faut rechercher la raison de la très forte discordance qui sépare ces deux auteurs non seulement dans la forme, le poids et le volume très irréguliers du thymus, mais aussi dans l'empiètement variable suivant les sujets de la languette pulmonaire marginale antérieure, c'est là un fait mis en évidence par Cruchet.

Cette matité déjà inconstante est-elle toujours liée à la présence du thymus ? Pour la plupart des auteurs et en particulier par Boggs, un des caractères essentiels de la matité thymique serait de déborder plus à gauche qu'à droite. Mais MM. Nobécourt et Tixier ont constaté que le contact direct des gros vaisseaux de la base du cœur avec la paroi thoracique gauche donnait une zone de matité en continuité directe avec celle du cœur et débordait à gauche. Ce fait vient encore rétrécir la valeur de la percussion dans l'exploration physique du thymus.

Dès l'apparition de l'ère *radiologique* on fonda de grands espoirs sur ce nouveau mode d'exploration pour vérifier les dimensions du thymus. Bientôt d'ailleurs on reconnut, comme l'avancèrent dès cette époque Hochsinger et d'Oelsnitz que les résultats de la radiographie et ceux de la percussion concordaient en général sans que ce soit une règle absolue.

Les premiers auteurs qui avaient employé ce mode d'examen avaient surtout en vue le diagnostic de l'hypertrophie du thymus, c'est pourquoi ils se bornent à

signaler dans leurs premières observations un « élargissement anormal de l'ombre médiane du thorax » sans en donner davantage les caractères et sans avoir cherché à préciser les caractères de l'image radiologique du thymus normal.

Ferrand et Chatelin furent les premiers à étudier sous l'inspiration de Variot et de Veau l'aspect radiologique du thymus en confrontant dans chaque cas l'image radiographique avec les résultats de l'intervention chirurgicale ou de l'autopsie.

Ils ont montré que l'ombre thymique normale se traduisait seulement par une tache plus sombre se dessinant dans l'ombre produite par les gros vaisseaux de la base et ne débordant jamais sur les côtés l'ombre sterno-vertébrale. Toute image ne répondant pas aux conditions précédentes correspondait à une hypertrophie thymique.

Mais la technique radiologique était à cette époque encore imprécise : les clichés étaient pris dans la position horizontale, à un moment quelconque de la respiration, avec une ampoule située souvent à moins de 50 cm. du malade. Dans ces conditions le nombre des soi-disant hypertrophies du thymus uniquement décelables par la radiographie se multiplia dans des proportions considérables. Une revision sévère de la technique s'imposait donc : elle fut réalisée durant ces dernières années par Pancoast, par Podlasky et Kohn et en France par Duhem et par Mouriquand, Péhu et leurs élèves, à propos surtout du diagnostic de l'hypertrophie thymique. Nous reviendrons ultérieurement

sur leurs principales constatations pour ne donner ici que les conditions dans lesquelles doit être pris un cliché utilisable. Seuls doivent être tenus pour variables les clichés pris en position verticale pendant l'inspiration au moment où les alvéoles pulmonaires sont remplies d'air, avec un temps d'exposition aussi réduit que possible, l'ampoule étant au moins à 2 mètres de la plaque. On ne constate plus guère, dans ces conditions d'images thymiques qui débordent l'ombre sterno-vertébrale. Mais ces dernières ont alors une valeur absolue.

Cette technique est peut-être trop rigoureuse, car elle risque d'effacer une image thymique normale en faisant basculer le thymus et en modifiant la direction de ses axes. Elle est en outre de réalisation délicate en particulier chez le nourrisson.

C'est pourquoi de nouvelles recherches que nous n'avons d'ailleurs pu encore réaliser nous semblent nécessaires, et nous nous proposons en particulier d'avoir recours aux radiographies prises en position transversale qui nous semblent susceptibles de donner de meilleurs résultats.

Exploration biologique.

On a proposé déjà plusieurs tests d'exploration biologique du thymus. Mais aucun d'eux n'a encore fourni de résultats probants et il semble qu'il soit encore prématuré d'en faire état dans l'appréciation d'un trouble de fonctionnement thymique.

Cattanéo semble être le premier à avoir pratiqué systématiquement des recherches dans ce sens, si l'on fait exception de la vaine tentative de Luzzati qui avait essayé de réaliser en 1913 une réaction de fixation du complément dans les états thymo-lymphatiques.

Il a utilisé en collaboration avec ses élèves trois réactions qui lui ont donné dans tous les cas des résultats concordants et qui témoigneraient quand elles sont positives d'un hypofonctionnement du thymus ainsi qu'il résulte de ses constatations expérimentales sur les animaux privés de glandes à sécrétion interne et de ses recherches dans certains cas de déficience glandulaire certaine comme le myxœdème.

Ce sont l'*hormo-réaction* ou injection intradermique de préparation hormonale du thymus, préconisée par Ascoli et Tagiali et étudiée avec lui par Molteni et Spagnoletto ; l'*enzymo-réaction* avec des décomposés du thymus, préconisée par l'école de Maragliano et expérimentée par ses élèves Pestolozzu, Durduni et Belloni ; la *réaction de d'Amato* appliquée par son élève Taccone à la recherche des altérations humorales au cours des affections endocriniennes.

Ces méthodes biologiques ont été, comme il en convient lui-même, l'objet de violentes critiques : il continue cependant à leur accorder une entière valeur.

Nous avons, pour notre part, pratiqué chez des adultes atteints d'affections vénériennes ou dermatologiques, une intradermo-réaction avec un des extraits thymiques que nous employons couramment dans un but thérapeutique, et nous avons été frappé

d'obtenir dans presque tous les cas une réaction positive caractérisée par l'apparition précoce autour du point d'injection d'une papule rosée de durée très variable.

Ayant constaté au moyen de l'acide trichloracétique la présence d'une certaine quantité d'albumine dans le liquide que nous injectons, nous avons voulu voir s'il ne s'agissait pas dans ce cas d'une réaction allergique à l'égard d'albumines étrangères. Nous avons donc fait faire un extrait de muscles provenant du même animal et dont la teneur en albumine était rigoureusement la même que celle de l'extrait thymique, et chez dix sujets ayant eu précédemment l'intradermo-réaction à l'extrait thymique positive, nous avons fait simultanément deux intradermo-réactions, l'une à nouveau avec l'extrait thymique, l'autre avec l'extrait musculaire.

Six de ces malades seulement eurent une seconde intradermo-réaction positive au thymus ; sept eurent d'autre part une réaction positive à l'extrait musculaire, de telle sorte qu'en dernière analyse cinq de ces malades réagirent simultanément et de façon tout à fait comparable à l'extrait thymique et à l'extrait musculaire, un réagit à l'extrait thymique seul, deux à l'extrait musculaire ; seuls les deux derniers ne firent aucune réaction. Le tableau ci-dessous permettra de se rendre plus facilement compte des résultats obtenus :

MALADES	1	7	3	4	5	6	7	8	9	10
Intra derm. extr. thym.	+	+	0	+	0	+	+	+	0	0
— extr. musc.	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+

Ces constatations nous ont semblé enlever presque toute la valeur de cette méthode et nous n'avons pas poussé plus loin nos recherches dans ce sens.

Nous avons également eu dans quelques cas recours à l'*interférométrie*. Malheureusement nos cas sont trop peu nombreux pour que nous puissions en tirer une conclusion, puisqu'ils ne portent que sur 3 enfants et 2 adultes. Nous nous bornerons donc à les exposer.

Une fillette de 10 ans, atteinte d'agénésie pituitaire et de troubles complexes qui représentaient peut-être une forme fruste de progéria, avait un dysfonctionnement du thymus de l'ovaire et des surrénales ; un garçon de 12 ans atteint d'érythème polymorphe compliqué d'orchite avait également un dysfonctionnement thymique presque isolé ; enfin un garçon de 8 ans convalescent de pneumonie avait également un trouble du fonctionnement thymique.

De nos deux adultes l'un était une malade atteinte de myasthénie chez laquelle nous avons constaté un dysfonctionnement du thymus, de l'ovaire, et des surrénales avec intégrité de la thyroïde et de l'hypophyse ; l'autre était une obèse chez qui nous avons constaté un dysfonctionnement du thymus et de l'ovaire. Il faut noter d'ailleurs que chez cette dernière l'opothérapie thymique amena un rapide amaigrissement.

Cette méthode interférométrique nous paraît justiciable de quelques critiques. On peut lui reprocher d'abord d'être souvent difficile à réaliser chez l'en-

fant en raison de la petitesse de ses veines et de l'impossibilité devant laquelle on se trouvera bien souvent de faire une ponction veineuse.

L'interprétation des résultats est en outre soumise à l'heure actuelle à une revision sérieuse, et nous n'insisterons pas sur les divergences qui séparent les auteurs.

Il semble cependant qu'on ne puisse tirer de déductions d'un chiffre donné de valeur fermentative pour parler d'hyper ou d'hypo-fonctionnement de la glande étudiée et que, d'autre part, l'activité fermentative ne soit pas en rapport avec la sécrétion hormonale, mais avec le substratum anatomique pathologique contre lequel sont orientés les différents ferments.

Il faut donc attendre de nouvelles données avant de faire une opinion définitive sur la valeur de la méthode.

Nous signalerons enfin que MM. Blechmann et Guillaumin ont avancé que la sécrétion thymique pouvait influencer sur le *métabolisme de base* chez l'enfant. Ils se basent malheureusement uniquement sur la discordance entre le métabolisme de base et l'interférométrie et nous avons vu que c'était là un argument bien fragile.

Ce fait qui cadre avec nos propres constatations et avec celles de Rüchti est cependant vraisemblable, mais on ne saurait en tirer argument pour explorer les fonctions du thymus.

Il n'existe, en résumé, à l'heure actuelle, aucun procédé d'exploration précise du thymus. Nous ne sa-

vons apprécier avec certitude ni le volume de l'organe ni son fonctionnement et nous ne pouvons que soupçonner sa participation dans certains états en nous basant sur nos connaissances physiologiques encore bien restreintes ou sur les résultats de l'administration de ses extraits.

CHAPITRE II

LES ATHYMIES

Le type le plus pur de l'insuffisance thymique est réalisé sans aucune contestation possible par l'*athymie opératoire* : les lésions se trouvent en effet strictement localisées en pareil cas au thymus et aucune cause d'erreur ne peut résulter de l'atteinte simultanée d'autres organes. C'est donc cette variété qui nous servira de type pour la description du syndrome d'insuffisance thymique pure, bien qu'elle soit de description plus récente que l'athymie congénitale.

I. — Athymie opératoire.

La première observation d'accidents consécutifs à l'extirpation chirurgicale du thymus semble avoir été publiée par Koenig. Elle concernait un enfant chez qui l'intervention fut imposée par des accidents dyspnéiques graves ; dans les mois suivants apparurent

des manifestations rachitiques graves et l'enfant ne fit ses premiers pas que vers l'âge de 4 ans 1/2.

Bircher a repris plus récemment l'étude de ces accidents en se basant surtout sur ses interventions personnelles. Il a montré que la thymectomie totale provoquait chez l'enfant un retard de développement marqué : la croissance est plus lente, les os sont fragiles et amincis, la calcification est retardée comme on peut s'en rendre compte surtout au niveau des épiphyses.

Ce retard de croissance s'accompagne souvent d'amaigrissement pouvant aller progressivement jusqu'à la cachexie.

Allant de pair avec ce retard de développement physique, on constate en outre d'après Bircher une débilité intellectuelle assez marquée pour constituer une véritable « idiotie thymoprive ».

Ces troubles sont d'autant plus graves que l'enfant a été opéré plus jeune.

Cette opinion n'a pas été admise sans discussion par tous les auteurs : Pighini avait déjà prétendu que l'homme semblait moins sensible à la thymectomie que les animaux. D'autres auteurs, parmi lesquels Marique, ont même poussé plus loin cette opinion et ont affirmé que contrairement aux craintes des physiologistes l'ablation du thymus n'entraînait pas de troubles notables de la croissance. Ce dernier auteur n'appuie malheureusement sa conviction que sur deux cas revus après l'intervention, l'un 4 ans et l'autre 2 ans après. Il s'agissait en outre d'une thymectomie partielle dans les deux cas.

On se trouve donc en présence de deux conceptions absolument opposées, qu'il est cependant facile de concilier par une lecture plus attentive des observations. Il apparaît en premier lieu qu'en clinique humaine on ne fait guère que des thymectomies partielles : M. Veau, qui a fixé en France la technique de cette intervention, nous a affirmé n'avoir jamais extirpé de thymus dans sa totalité. Il s'est toujours contenté de réséquer le pôle supérieur du thymus qu'il attirait au dehors par une traction douce ; et bien souvent au cours de ces manœuvres il avait la sensation d'un clivage de l'organe. Cette thymectomie partielle suffisait à parer aux accidents tumoraux de compression mais ne pouvait entraîner nullement dans la suite d'insuffisance thymique.

Cette opinion est encore confirmée à la lecture des protocoles opératoires consignés dans la thèse de son élève Olivier : on voit que les plus gros fragments de thymus enlevés pesaient entre 7 et 10 grammes, et en attribuant au thymus les poids minimum de 15 grammes, chiffre considéré à cette époque comme la limite inférieure de l'hypertrophie du thymus, on se rend compte qu'il restait toujours au moins un tiers de la glande dont le fonctionnement pouvait parer à la déficience du reste de l'organe.

Il est donc très vraisemblable d'admettre que les quelques très rares cas d'accidents consécutifs à la thymectomie qui ont été publiés correspondent à l'ablation totale de cet organe, tandis qu'il ne s'agissait que d'opérations partielles dans tous les cas où cette in-

tervention a été bien supportée sans troubles ultérieurs.

C'est à cette opinion que se rallient Klose et Vogt, Lenormant quand ils conseillent de toujours pratiquer une exérèse partielle du thymus, de peur de voir ultérieurement survenir des troubles du développement.

II. — Athymie des rayons X.

On peut rapprocher de l'athymie opératoire certains cas d'athymie liés à une destruction trop complète du thymus par les rayons X. Il s'agit là encore d'une éventualité très exceptionnelle depuis les progrès de la technique radiologique, et les cas publiés sont peu nombreux.

L'involution n'est en effet définitive que si les séances d'irradiation ont été répétées et de longue durée : et la sensibilité du thymus aux rayons X permet d'obtenir la régression du volume de la glande après une seule séance de courte durée.

La symptomatologie de ces athymies est en tous points comparable à celle des athymies opératoires. Il semble cependant que l'influence sur le développement général soit moins grande qu'avec les méthodes opératoires.

III. — Athymie congénitale.

Les cas d'athymie congénitale sont peu nombreux, et encore certains d'entre eux prêtent-ils à la critique

car ils concernent des enfants déjà âgés ayant succombé à la suite d'une maladie traînante.

C'est ainsi que nous ne croyons pas possible de faire rentrer dans ce cadre de l'athymie congénitale trois observations de Friedleben concernant des enfants de 5 et 6 ans morts de tuberculose pulmonaire ou de sclérose cérébrale. Il en est de même du cas de Trisetheau où le thymus était réduit chez un enfant de 7 mois cachectique et tuberculeux à un ruban de tissu conjonctif long de 5 cm. 5 et large d'un demi-centimètre; ou encore le cas de Clark qui concerne un enfant de 9 mois ayant succombé après 3 mois de maladie.

Il s'agissait vraisemblablement dans ces cas d'une involution thymique accidentelle poussée à l'extrême et ayant réduit le thymus à l'état de vestiges ayant échappé à l'attention des observateurs.

L'athymie est d'autres fois plus discutable s'il s'agit d'enfants très jeunes ayant succombé à une affection aiguë, n'ayant pas eu le temps d'entraîner une involution complète du thymus.

C'est dans ce cadre qu'il faut faire entrer selon toute vraisemblance le cas de Von Sury concernant un enfant de 3 mois mort de pneumonie et chez qui il nota une absence complète de thymus.

Il en est de même d'une de nos observations personnelles concernant un nourrisson de quelques semaines mort de broncho-pneumonie et à l'autopsie duquel nous n'avons trouvé aucune trace de thymus malgré une dissection soigneuse de toute la région cervicale et médiastinale.

On peut admettre par contre l'athymie signalée par Bourneville et par Katz chez les enfants anormaux en raison de sa fréquence même puisque ces deux auteurs l'ont constatée l'un et l'autre dans la même proportion de 74 % des cas.

Enfin les cas d'aplasie congénitale du thymus signalés par Bischoff chez des nouveau-nés chétifs morts peu de temps après la naissance ne semblent pas discutables. Ce sont d'ailleurs les cas d'athymie les plus anciennement connus.

Le seul point précis qui semble se dégager de ces différentes observations est que le thymus n'est pas un organe absolument indispensable à la vie.

Mais il est pratiquement impossible d'isoler en pareil cas un syndrome d'insuffisance thymique, car il ne s'agit pas de faits purs. Il est hors de doute en effet que l'agent dystrophique n'a pas localisé électivement son action au thymus et que la plupart des autres organes et en particulier les glandes endocrines sont touchées au même titre que lui.

Cette athymie congénitale fournit encore moins de renseignements utilisables en clinique que l'athymie opératoire, et elle ne vient nullement aider à la description des insuffisances thymiques.

CHAPITRE III

LES SYNDROMES DANS LESQUELS ON PEUT PRÉSUMER UNE INSUFFISANCE THYMIQUE

Il est peut-être hardi d'ouvrir un tel chapitre, surtout après avoir montré la pauvreté des procédés d'exploration du thymus. Il existe néanmoins en clinique humaine un certain nombre de syndromes qui se rapprochent beaucoup de ceux que l'on observe chez l'animal après thymectomie. Certains d'entre eux s'améliorent ou guérissent en outre par l'opothérapie thy-mique.

Nous savons bien que ce sont là des bases particulièrement fragiles pour tenter une classification clinique, mais nous n'en connaissons pas actuellement de meilleures. Peut-être encore l'avenir modifiera-t-il cette manière de voir : c'est pourquoi nous considérons ce chapitre comme un chapitre d'attente susceptible de subir avec le temps d'importantes modifications. De plus, nous n'osons affirmer que l'insuffisance

thymique soit le substratum physio-pathologique unique de pareils états : nous pensons au contraire qu'elle peut être dans certains cas associée à l'insuffisance fonctionnelle d'autres organes, d'autres glandes endocrines en particulier. C'est pourquoi nous avons choisi pour titre de ce chapitre : « Les syndromes dans lesquels on peut présumer une insuffisance thymique ».

On y groupe à l'heure actuelle des faits assez disparates : les mieux établis semblent être les obésités prépubertaires et les ectopies testiculaires. Il est classique de faire encore rentrer dans ce cadre certaines hypotrophies staturales sur l'origine desquelles nous ne possédons encore aucune précision. Mais on doit, à l'heure actuelle, en exclure l'athrepsie, le rachitisme et la chlorose que certains auteurs y avaient rangé sans aucune preuve valable.

I. — Obésité dystrophique de la période prépubère.

L'ensemble des troubles dystrophiques de la puberté a été isolé par Victor Hutinel qui en a fixé les caractères cliniques essentiels. Leur étude a été reprise plus récemment dans sa thèse par Boulanger-Pilet qui insiste plus particulièrement sur la dystrophie prépubertaire des fillettes ; il signale l'intervention possible du système endocrine à leur origine en localisant plutôt les lésions sur l'appareil génital.

Enfin J.-A. Lièvre a insisté récemment sur la classification des obésités de la période prépubertaire chez

le garçon et a montré qu'à côté des obésités hypophysaire, surrénale ou thyroïdienne qui sont bien connues, il existait une obésité spéciale à laquelle il donne le nom d'obésité banale de la période prépubère, il insiste enfin sur l'ignorance complète dans laquelle nous sommes de sa pathogénie.

Ce sont ces obésités dystrophiques de la période prépubère d'origine encore indéterminée, ou certaines d'entre elles tout au moins, que nous croyons pouvoir attribuer à une insuffisance thymique : et en effet on trouve souvent chez ces malades un retard d'évolution génitale et on peut leur faire un grand bien avec l'opothérapie thymique.

Le *tableau clinique* de ces obésités prépubères est assez simple. Il s'agit en général d'enfants de 10 à 12 ans, sur l'état desquels la famille commence à ressentir quelques inquiétudes à cause de leur embonpoint excessif.

On apprend en les interrogeant que souvent les troubles ont débuté dans la petite enfance : ils ont toujours été trop gros pour leur âge ; leur croissance staturale avait, d'autre part, été régulière jusque vers la huitième ou neuvième année, et à partir de ce moment, ils avaient cessé de grandir. Plus rarement l'embonpoint n'était apparu que tardivement, au moment de l'arrêt de croissance, et remontait par conséquent à un an ou deux au maximum.

En les examinant on constate en général l'association de trois ordres de symptômes.

L'*obésité* est le signe dominant. Elle est parfois gé-

nérialisée, frappant également la face qui prend un aspect bouffi, le tronc et les membres, en respectant comme il est de règle les mains et les pieds. D'autres fois, elle prend un type un peu particulier, frappant presque exclusivement le tronc, respectant la face et les membres : on est frappé alors par l'épaisseur considérable du panicule adipeux abdominal, par le développement des seins, par la largeur du bassin : certains de ces enfants présentent un aspect un peu efféminé.

Le deuxième symptôme est le *retard d'évolution génitale* : on est frappé d'abord par l'absence complète de poils pubiens ou axillaires à un âge où ceux-ci devraient commencer à apparaître. Ultérieurement, la toison pubienne est toujours moins fournie que chez d'autres enfants du même âge. Ce retard d'apparition de la pilosité est en général le seul signe qu'on puisse constater chez la fillette. Le peu de développement des seins est en effet masqué le plus souvent par l'adiposité et de ce fait ne peut être vu. Ultérieurement, les règles n'apparaissent pas à l'âge de 13 ou 14 ans comme il est habituel dans nos climats ; elles seront plus tardives et leur installation sera difficile, précédées de douleurs abdominales répétées. Au début, en outre, elles seront souvent insuffisantes de quantité et de qualité.

Chez le garçon, il s'y ajoute des *modifications facilement constatables des organes génitaux externes* : la verge est courte et grêle, souvent enfouie dans un repli adipeux. Le scrotum a gardé l'aspect qu'il avait

chez le jeune enfant et ne s'est pas développé, il ne s'est pas pigmenté. Les testicules sont petits, souvent de consistance molle. Il n'est pas rare de constater une ectopie testiculaire uni ou bilatérale, ou tout au moins des testicules oscillants et ne restant pas volontiers au fond des bourses. Le réflexe crémastérien fait ordinairement défaut.

A ces deux symptômes fondamentaux s'ajoutent en général des *troubles psychiques* d'un ordre un peu particulier : il ne s'agit nullement d'un retard d'intelligence, bien au contraire, mais ce sont des enfants mous, apathiques, paresseux, n'aimant pas le mouvement ni l'effort.

Ces symptômes constituent, à notre avis, la triade essentielle de cette variété d'obésité : un examen plus complet est cependant nécessaire pour préciser sa place dans le cadre général des obésités de l'enfance, surtout par les signes négatifs que l'on pourra constater.

Il faut d'abord noter chez ces enfants la rareté des *signes de lymphatisme* : l'hypertrophie des amygdales et la splénomégalie ne nous ont pas paru plus fréquentes que chez les autres enfants du même âge atteints de troubles différents. Nous n'avons jamais retrouvé chez eux ces dermatoses suintantes si particulières à l'état de Paltauf.

Il ne semble pas, d'autre part, que l'*hérédo-syphilis* joue un rôle à l'origine de ce syndrome, car nous n'avons retrouvé de stigmates chez aucun des enfants que nous avons examinés. La réaction de Wassermann,

toutes les fois qu'elle a été faite, était chez eux négative.

L'association de l'obésité et des troubles génitaux évoque évidemment aussitôt l'idée du *syndrome adipo-génital type Babinski-Frölich*, infiniment plus classique. L'étude systématique des yeux est donc absolument nécessaire pour élucider ce point du diagnostic et on ne constate jamais en cas d'obésité dystrophique prépubère les rétrécissements du champ visuel et les diminutions de l'acuité visuelle qui tradMetaient une atteinte hypophysaire.

A l'opposé ce seront parfois la notion d'un diabète insipide ou de symptômes d'hypertension intracranienne qui pourront mettre sur la voie d'une lésion hypophysaire et feront éliminer la variété qui nous occupe.

L'absence d'infiltration des téguments, l'aspect des cheveux qui ne sont nullement secs et raides mais plutôt fins et soyeux, l'absence de frilosité, l'intelligence normale feront aisément repousser le diagnostic d'*insuffisance thyroïdienne*. Dans les cas douteux, la recherche du métabolisme basal, qui reste normal en cas de dystrophie de la puberté, tranchera le problème.

Nous citerons seulement pour mémoire l'*obésité surrénalienne* avec laquelle l'obésité dystrophique prépubère ne saurait nullement être confondue puisque cette dernière s'accompagne d'hirsutisme et de développement génital précoce.

Signalons enfin que ces enfants ne sont pas ordinairement de gros mangeurs, à quelques exceptions près. Ils ne sont pas non plus issus d'obèses ou de souche arthritique. La suralimentation ne semble donc jouer aucun rôle dans cet état, et on ne saurait non plus indiquer dans ces conditions un facteur constitutionnel.

Cet état d'obésité prépubère n'est en somme que l'exagération du processus d'accroissement rapide du poids normal à cette période du développement associé à un retard d'évolution staturale et génitale : c'est pourquoi il mérite, à notre avis, plus que tout autre le terme de dystrophique.

Abandonné à lui-même, il guérira souvent spontanément vers la seizième ou la dix-huitième année, à l'achèvement de la puberté qui a été retardée dans son ensemble. Cette notion d'état transitoire est encore une de ses caractéristiques fondamentales.

Son traitement avait toujours été jusqu'à présent très décevant, et devant la notion d'amélioration si fréquente, on s'abstenait souvent de toute thérapeutique. Mais il nous a semblé que l'opothérapie thymique donnait en pareils cas des résultats très satisfaisants : nous avons vu sous son influence, comme nous l'exposons plus loin, ces enfants perdre du poids, devenir plus vifs, plus agiles, en même temps que l'on assistait à des modifications évidentes de leur état génital. Il semble que ce traitement thymique agisse en facilitant l'éclosion de la puberté, et il n'y a là rien d'étonnant puisque c'est là un des rôles physiologiques es-

sentiels du thymus, et que l'éclosion de la puberté marque le début de son involution physiologique.

II. — Ectopie testiculaire.

Le mécanisme régulateur de la descente du testicule est encore très mal connu : on sait seulement que celui-ci quitte le contact du rein vers le quatrième mois de la vie intra-utérine pour arriver vers le sixième mois à l'orifice profond du canal inguinal ; au huitième mois, enfin il arrive chez le fœtus normal au fond des bourses.

Mais sous quelle influence accomplit-il cette migration ? Il semble bien que l'on puisse écarter définitivement l'influence du canal péritonéo-vaginal dont la descente précède de peu celle du testicule, mais en est absolument indépendante : « il est de règle, en effet, de le voir descendre toujours beaucoup plus bas que le testicule arrêté dans sa migration ; il atteint souvent le fond du scrotum alors que le testicule est resté au pli de l'aîne » (Ombredanne).

Le rôle du gubernaculum testis semble d'autre part se borner à servir de guide au testicule pendant cette longue migration.

Cette ignorance dans laquelle nous nous trouvons du processus normal de descente du testicule explique la pauvreté de nos connaissances sur les arrêts et les anomalies de sa migration. Cependant, les constatations opératoires faites au cours des orchidopexies

permettent de grouper en deux grandes catégories les causes qui s'opposent à la descente du testicule.

Il existe, en effet, dans certains cas un obstacle mécanique à la descente du testicule : on a signalé dans l'abdomen la possibilité d'adhérences péritonéales ou épiploïques. Ombredanne dit n'en avoir jamais rencontré et pour lui la seule cause mécanique susceptible de s'opposer à cette migration testiculaire est « une sorte de barrage, de cloisonnement en tous sens commençant à l'entrée des bourses et se prolongeant jusqu'au fond ».

Il reste d'ailleurs à prouver que cet encombrement inguino-scrotal est la cause et non la conséquence de cet arrêt de migration.

Mais dans la majorité des cas on ne trouve aucun obstacle mécanique et c'est alors qu'on a émis une série d'hypothèses dont quelques-unes sont pour le moins hasardeuses : testicules trop gros pour traverser le canal inguinal ou se présentant de travers au lieu d'enfiler en haut le pertuis — étroitesse anormale du canal inguinal — brièveté anormale du canal déférent ou des vaisseaux du cordon.

Ces constatations paraissent bien exactes dans certains cas mais il n'est nullement prouvé qu'elles soient la cause de l'arrêt de migration du testicule, et on peut tout aussi bien admettre un trouble du développement général, imputable en particulier à une insuffisance endocrinienne.

Cette manière de voir trouve une confirmation partielle dans le fait qu'un certain nombre de ces testi-

cules ectopiques descendent au moment de la puberté, et que, d'autre part, plusieurs thérapeutiques non opératoires ont à leur actif des succès indiscutables. L'extrait orchitique, l'opothérapie thyroïdienne, le lobe antérieur d'hypophyse ont été successivement préconisés, mais il nous semble que les résultats les meilleurs et les plus constants sont ceux que donne l'opothérapie thymique.

Cet argument thérapeutique constitue-t-il une preuve suffisante pour admettre un certain degré d'insuffisance thymique dans la genèse des ectopies testiculaires ? Pris ainsi isolément il semble bien que non, mais si on le rapproche de certaines notions physiologiques et de constatations touchant l'état du testicule, la question doit être envisagée d'un jour tout différent.

Il faut, en effet, tenir compte en pareil cas non seulement de l'arrêt de migration du testicule, mais aussi de l'état de son développement. On est frappé en effet dans un certain nombre de cas de l'atrophie du testicule qui est petit, et de consistance molle. Ce fait est surtout fréquent dans les ectopies où le testicule est fixé et a perdu sa mobilité dans le canal inguinal en particulier ; il est plus rare dans les ectopies iliaques. On tend actuellement à admettre que l'atrophie testiculaire est la conséquence de l'immobilisation de la glande en position défectueuse. C'est un fait qui n'est nullement prouvé et peut-être faut-il voir là, au contraire, l'action d'un processus unique qui entraverait à la fois le développement de la glande et sa migration.

Cette opinion nous a semblé trouver également une confirmation dans le fait que la descente du testicule s'accompagne sous l'influence de l'opothérapie thymique d'une augmentation notable du volume de la glande.

Ces constatations cliniques prennent une valeur encore plus grande si on les rapproche des expériences de Camus et Gournay, de celles de Lucien et Parisot, de Ugo Soli qui ont montré l'influence certaine du thymus sur le développement du testicule et c'est cet ensemble de faits qui permet de soupçonner également la participation d'un certain degré d'insuffisance thymique à l'origine des ectopies testiculaires.

Nous n'avons nullement l'intention de rattacher à cette pathogénie tous les cas d'ectopie testiculaire, mais nous pensons qu'on a le droit de la soupçonner dans certains cas bien définis, notamment lorsque le testicule est petit et mou ou lorsqu'on ne constate à l'intervention aucun obstacle mécanique susceptible d'avoir entravé le processus de migration.

Existe-t-il des signes cliniques qui permettent de prévoir cette éventualité ? Peut-être la constatation d'un testicule mobile et de petit volume serait-elle un argument favorable mais c'est là une donnée trop imprécise pour qu'on puisse actuellement en faire état.

On ne négligera néanmoins jamais un examen clinique approfondi dont on pourra tirer des indications formelles pour l'institution de l'opothérapie thymique.

C'est ainsi que :

— un testicule abaissable jusqu'au fond des bourses, ou tout au moins au-dessous du pubis, descendra vraisemblablement seul au moment de la puberté et n'a pas besoin d'être traité ;

— les testicules que l'on sent à l'examen qui sont mobiles et qui ne rentrent pas dans la catégorie précédente sont justiciables de l'opothérapie thymique ;

— les testicules fixés et immobilisés sont uniquement justiciables du traitement chirurgical.

Nous reprendrons d'ailleurs plus en détail ces quelques points à propos des indications et des résultats de l'opothérapie thymique.

III. — Thymus et idiotie.

Il est classique de décrire une idiotie thymoprive en s'appuyant sur trois ordres de faits :

— les constatations expérimentales des physiologistes qui voient apparaître chez les animaux thymectomisés un état d'hébétude et d'indifférence totale avec passivité complète ;

— les observations cliniques de Lange et Decker, de Garré, de Bircher qui ont signalé des troubles mentaux survenus après thymectomie complète chez des enfants de 1 à 10 ans ;

— les constatations anatomiques de Katz et Bourneville qui ont vu le thymus faire défaut dans 75 % des autopsies d'enfants idiots, alors que chez les mêmes sujets les corps thyroïdes étaient normaux et les centres nerveux étaient apparemment intègres.

On peut ajouter le fait que l'opothérapie thymique possède dans ces cas et en particulier chez les mongoliens une action certaine sur le développement psychique, en même temps que sur le développement physique.

Il semble cependant difficile d'admettre, comme le font remarquer Lucien et Parisot, qu'un organe dont la suppression fonctionnelle est si souvent réalisée par les infections et les intoxications si fréquentes au cours de la première enfance sans qu'il en résulte de troubles intellectuels notables, puisse à lui seul être responsable de la déchéance intellectuelle observée chez ces enfants.

Mais il est très raisonnable de penser qu'un facteur infectieux, toxique ou de toute autre nature puisse se localiser sur les centres nerveux et le système endocrinien et toucher en premier lieu celle des glandes qui se montre la plus fragile, c'est-à-dire le thymus. Cette hypothèse expliquerait parfaitement les lésions grossières allant jusqu'à la disparition complète qui portent en pareil cas sur cet organe, alors que les glandes endocrines et le système nerveux, organes infiniment moins fragiles, ne présentent que des lésions discrètes qui peuvent échapper à l'examen.

C'est de cette façon que nous comprenons la participation du thymus dans les idioties, et l'existence d'une idiotie thymoprive pure nous paraît insuffisamment démontrée, quoique physiologiquement possible.

Ces trois syndromes sont les seuls dans lesquels nos connaissances nous permettent de soupçonner avec vraisemblance une participation thymique. Il conviendrait peut-être d'y ajouter certains troubles du développement statural prenant l'aspect d'une hypotrophie staturale pure. Nous ne possédons malheureusement pas sur la question de documents suffisants pour nous faire une opinion et c'est un point sur lequel nous nous proposons de revenir dans un travail ultérieur.

Il est enfin deux affections que l'on ne saurait actuellement faire rentrer dans le cadre de l'insuffisance thymique malgré l'opinion des auteurs classiques : ce sont l'athrepsie et le rachitisme.

IV. — Thymus et athrepsie.

De nombreux auteurs parmi lesquels il faut citer Farret, Durante, Collin et Lucien, Mattéi, Mlle Feldzer ont montré il y a longtemps déjà l'atrophie extrême du thymus chez les athrepsiques. Ils ont, en effet, trouvé des poids oscillant autour de 1 gr. et très inférieurs par conséquent à ceux que l'on observe communément. Cette chute de poids n'est pas due à l'amaigrissement extrême du sujet, puisque le poids relatif est diminué au même titre que le poids absolu comme l'ont montré Collin et Lucien.

On a signalé en outre des lésions microscopiques traduisant une profonde dégénérescence de l'organe et une modification des propriétés physiologiques de ses extraits qui ont perdu en particulier leur pouvoir hypotensif. Ces faits semblent constituer une pré-

somption en faveur d'une insuffisance thymique à l'origine de l'athrepsie. Mais une étude plus attentive des faits a permis de modifier cette conception première et de penser que les lésions thymiques étaient la conséquence et non la cause de l'athrepsie.

La connaissance des involutions provoquées par le jeûne a fait penser tout d'abord que l'atrophie extrême du thymus n'était que la conséquence de l'inanition due à l'athrepsie.

D'autre part, si l'on adopte les idées de Hammar qui considère les corpuscules de Hassal comme la formation noble du thymus, on est frappé du fait que ceux-ci sont conservés dans le thymus des athrepsiques et paraissent même plus nombreux que dans le thymus sain, à cause sans doute de la diminution considérable du nombre des petites cellules thymiques.

Enfin les modifications des propriétés physiologiques des thymus d'athrepsiques signalées par Lucien et Parisot semblent dues uniquement à la réduction numérique des éléments lymphoïdes et ne permettent nullement de conclure à une insuffisance sécrétoire.

Si on ajoute à cela l'inefficacité en pareils cas de l'opothérapie thymique préconisée par Blondel et Mlle Feldzer, on voit combien sont lâches les rapports que l'on a voulu admettre entre les deux affections.

Il semble donc admis maintenant que l'atrophie thymique soit la conséquence et non la cause de l'athrepsie.

V. — Thymus et rachitisme.

Il ne semble qu'on puisse conserver le moindre lien entre le rachitisme et l'insuffisance thymique, c'est, en effet, en se basant sur les déformations et les troubles du développement osseux après thymectomie que Mac Lennan avait établi un rapport entre l'insuffisance thymique et le rachitisme et que Klose en avait fixé le mécanisme.

Mais Ugo Soli puis Lucien et Parisot ont montré que les lésions osseuses observées après thymectomie n'étaient en rien comparables à celles qu'on rencontre dans le rachitisme et ce seul fait suffit à démontrer l'indépendance des deux affections.

On ne doit pas oublier, d'autre part, que nombre de cliniciens admettent l'existence d'une hypertrophie du thymus au cours des états thymo-lymphatiques que M. Marfan considère comme une variété de rachitisme. Et enfin les essais d'opothérapie thymique tentés dans le rachitisme humain par Mettenheimer et Mendel, Stopato, Stollzner et Lissauer n'ont pas donné de résultats probants.

CHAPITRE IV

L'HYPERTROPHIE DU THYMUS

La question de l'hypertrophie thymique est encore une de celles qui ont subi durant ces dernières années les plus profonds remaniements. Elle n'avait déjà pas été admise sans discussions ni réserves lors de sa description par Allan Burns, par Astley Cooper puis par Kopp, au début du siècle dernier ; dans la suite, elle resta longtemps sans attirer de façon notable l'attention des cliniciens, jusqu'à la découverte des rayons de Röntgen qui semblèrent consacrer définitivement son existence. Elle suscita à ce moment un grand nombre de travaux et parvint à son apogée vers 1910 au moment où tous les auteurs lui attribuèrent sans réserves un rôle pathogène dans la genèse de certaines variétés de cornage du nourrisson. Depuis cette dernière date, une réaction s'est manifestée, qui a considérablement réduit son rôle et sans aller jusqu'à nier formellement son existence, nous croyons qu'elle constitue actuellement une éventualité exceptionnelle.

La raison de ces fluctuations d'opinion réside sans

doute dans la difficulté du diagnostic de l'hypertrophie thymique : on retrouve les mêmes imprécisions d'exploration physique que pour le thymus normal, et aucun des signes fonctionnels qu'on lui a attribués n'est pathognomonique, car il ne s'agit que de symptômes d'emprunt, en rapport avec la compression des organes du voisinage.

Séméiologie de l'hypertrophie du thymus.

Nous rappellerons tout d'abord les éléments du syndrome d'hypertrophie du thymus tel que l'a fixé M. Marfan, puis nous étudierons les différentes critiques qui lui furent récemment adressées.

L'hypertrophie du thymus est exclusivement une *affection de la première enfance* : elle n'apparaît jamais après la première année et débute dans la règle dans les premières semaines ou même les premiers jours de l'existence. Mais, fait important, elle survient dans la règle chez de beaux enfants jusque-là bien portants, c'est-à-dire chez des enfants dont le thymus avait eu chance d'échapper à l'involution accidentelle.

Dans sa forme typique, elle est caractérisée par l'association de signes fonctionnels, de signes physiques et de signes radiologiques.

Signes fonctionnels.

L'attention est souvent attirée vers le thymus par des signes fonctionnels qui se résument à trois : le cornage, la dyspnée et la cyanose.

Le *cornage* est le symptôme le plus bruyant, et comme tel il attire souvent l'attention, mais ce cornage thymique ne se distingue en rien des cornages que l'on observe au cours de tous les états laryngés et il ne possède aucun caractère qui permette de le reconnaître. Il peut être permanent ou n'apparaître qu'aux moments d'agitation, des cris et des pleurs de l'enfant.

La *dyspnée* se présente sous les types les plus variables : elle peut être permanente ou ne se manifester que par des accès intermittents de suffocation survenant inopinément chez un enfant d'apparence normale ; ces deux types peuvent également s'intriquer.

Elle peut être diurne ou nocturne, s'accompagner ou non de tirage, augmenter dans la position horizontale ou par hyperextension de la tête : ce sont là autant de modalités qui ont été parfaitement classées par M. Marfan.

La *cyanose* enfin vient compléter cette triade symptomatique : elle est le plus souvent intermittente et ne se voit qu'au moment des crises de dyspnée paroxysmique. Elle prédomine à la face et s'accompagne de turgescence énorme des veines du cou.

J. Hawell West vient, d'autre part, d'insister sur la valeur de la cyanose des lèvres et des ongles survenue sans cause appréciable, accusée par le décubitus ventral et par l'extension forcée de la tête, dans certaines formes discrètes d'hypertrophie thymique.

Signes physiques.

La *percussion* est encore le meilleur procédé clinique de diagnostic : elle permet de délimiter dans la

région du manubrium sternal une zone de matité à contours arrondis et débordant nettement à gauche de la ligne médiane, empiétant sur la partie interne des deux premiers espaces intercostaux gauches, se confondant en bas avec la matité cardiaque.

Cette matité est très superficielle, beaucoup plus que celle donnée par les tumeurs médiastinales de toute nature, y compris les ganglions. Elle déborde la ligne médiane à gauche plutôt que du côté droit, mais nous avons vu les critiques adressées à ce signe par MM. Nobécourt et Tixier.

Mais son caractère essentiel est d'être *mobile avec la position du malade*, comme on peut le démontrer de la façon suivante : on abaisse fortement la tête du sujet à examiner et on délimite la zone de matité thymique, puis on met la tête en extension forcée et l'on constate alors que la matité s'est élevée de toute la hauteur d'un espace intercostal.

Ce signe, décrit par Boggs, dont l'opinion est admise par Lucien, Parisot et Richard est peut-être le meilleur de ceux que fournit la percussion : il nous semble malheureusement impossible à rechercher dans la majorité des cas à raison de l'imprécision de la zone de matité thymique elle-même.

La *palpation* ne permet jamais l'exploration d'un thymus normal. Mais on a décrit au cours de l'hypertrophie thymique deux symptômes qui sont maintenant devenus classiques.

Par la palpation de la fossette sus-sternale, on aurait vers la fin de l'expiration la sensation d'une masse de consistance molle apparaissant de façon fugace

et qui correspondrait au pôle supérieur du thymus hypertrophié dépassant à ce moment le bord supérieur du sternum. C'est le *signe de Rehn*.

On peut en rapprocher un signe décrit par d'Oelsnitz : la pression sus-sternale peut faire disparaître momentanément tous les signes respiratoires dus à une hypertrophie thymique en refoulant le pôle supérieur de l'organe hors de l'espace critique.

Ce sont là deux signes très discutables qui ont moins de valeur encore que les renseignements fournis par la percussion.

Signes radiologiques.

Les premiers caractères radiologiques de l'hypertrophie du thymus ont été décrits par d'Oelsnitz et surtout par Marfan.

Pour lui, le thymus hypertrophié donne naissance à une ombre médiane qui apparaît comme une « tache noire qui part de l'orifice supérieur du thorax, déborde l'ombre du rachis et dépasse les bords du sternum : en bas cette tache se confond avec celle du cœur sans démarcation nette. Elle s'étend plus vers la gauche et elle est limitée par une ligne convexe qui se fusionne avec les contours du ventricule gauche. Cette ligne se substitue à la ligne légèrement concave qui existe à l'état normal. Cependant l'ombre de l'hypertrophie thymique peut prédominer à droite, comme l'a montré d'Oelsnitz et déborder le sternum de 2 à 3 cm. ».

Ferrand ajoute à la description précédente que

l'ombre thymique a dans son ensemble une forme quadrilatère et que ses contours sont nets, quelquefois rectilignes, mais le plus souvent convexes et formés par des arcs de cercle de grand rayon. Cette ombre est compacte et également intense en tous ses points.

Signes radiologiques et signes de percussion concordent en général comme l'avancent Hocsinger et d'Oelnitz. Cependant, pour M. Marfan, il est des cas où seule la radiographie permet de voir des hypertrophies thymiques qui ont échappé à la percussion.

Mais cette image radiologique n'est pas la seule que l'on puisse attribuer à l'hypertrophie du thymus, et récemment M. Duhem a publié deux observations dans lesquelles l'aspect radiologique était celui d'une adénopathie trachéobronchique. Il s'agissait pourtant d'un thymus volumineux comme en témoignent les constatations anatomiques dans le premier cas et la rapide disparition de l'ombre anormale sous l'influence de la radiothérapie dans le second.

Le diagnostic entre les deux affections est néanmoins toujours possible selon M. Duhem, à condition d'examiner en position oblique l'espace clair postérieur : il reste clair en cas d'hypertrophie thymique, alors qu'il est obscur en cas de tuberculose gangliopulmonaire.

Examen du larynx et de la trachée.

Devant l'incertitude que laissent planer dans un grand nombre de cas les examens précédents, certains auteurs ont eu recours pour confirmer un diagnostic d'hypertrophie thymique à l'exploration endoscopi-

que du larynx et de la trachée : devant la gravité des symptômes présentés par les petits malades, ces différents procédés ne peuvent souvent pas être mis en œuvre ; de plus, ils n'ont aucun intérêt dans les formes sévères où leurs résultats sont les plus nets, mais où le diagnostic est généralement possible sans leur secours. Ces deux faits limitent considérablement leur valeur pratique et leur emploi.

Nous rappellerons donc seulement que la *laryngoscopie* montre l'absence de tout symptôme de toute malformation laryngée, de spasme de la glotte ou de paralysie récurrentielle. Le *tubage* avec un tube long de O'Dwyer descendant très bas a pu amener un soulagement momentané. La *trachéoscopie* enfin a permis à Jackson et à Guisez de voir la trachée fortement déprimée sur plusieurs centimètres dans sa portion rétro-sternale.

Aspects cliniques.

Tels sont les différents éléments du syndrome d'hypertrophie thymique.

Comment vont-ils se grouper en clinique ?

Ils réalisent un très grand nombre de formes cliniques qui vont depuis les formes complètes à riche symptomatologie fonctionnelle et physique jusqu'aux formes frustes, voire même latentes qui sont une découverte fortuite d'examen.

Nous ne reprendrons ici leur étude complète et nous nous bornerons à rappeler les principales d'entre elles.

Les *formes à manifestations constantes avec exacerbations intermittentes*, méritent la première place par

leur triple intérêt : elles sont les plus fréquentes ; leur diagnostic est en général facile car leurs signes physiques sont assez nets ; enfin ce sont celles qui ont fourni les plus beaux résultats thérapeutiques.

Les *formes silencieuses* ou latentes avec apparitions intermittentes d'accidents respiratoires sont encore fréquentes : leur gravité est variable suivant l'intensité des accidents respiratoires. Il est assez fréquent qu'elles se terminent par la mort au cours d'un accès violent de suffocation avant toute possibilité d'intervention thérapeutique.

La *forme cyanotique* enfin, isolée par M. Marfan, pose des problèmes diagnostics délicats, car on peut la confondre, si les signes physiques ne sont pas nets, avec une cyanose par malformation congénitale du cœur.

Il est possible enfin que l'hypertrophie thymique s'associe à une *laryngite striduleuse* ou à un *spasme de la glotte*, ce qui vient encore augmenter les difficultés du diagnostic.

Evolution générale.

Abandonné à lui-même, le syndrome d'hypertrophie thymique s'atténue avec l'âge et ses manifestations ont toujours disparu à la puberté : en effet la loge thymique s'accroît plus vite que son contenu, et l'involution du thymus en réduisant son volume fait disparaître les dernières causes de compression.

Mais, durant tout ce temps, l'enfant est exposé à la *mort inopinée* qui survient dans deux conditions diffé-

rentes. Ou bien le petit malade succombe d'asphyxie à la suite d'un violent accès de suffocation ; ou bien il meurt subitement sans qu'à l'autopsie on ne trouve de cause autre qu'un gros thymus pour expliquer cette mort. C'est là le problème de la mort thymique sur lequel nous reviendrons tout à l'heure.

C'est pourquoi le pronostic doit toujours être réservé et la possibilité rare d'apparition soudaine de ces accidents graves impose dans tous les cas la mise en œuvre de la thérapeutique de choix que constitue la radiothérapie : en provoquant une involution thymique particulièrement rapide, elle pare sans délai et sans risques aux accidents les plus menaçants.

Critiques du syndrome classique d'hypertrophie du thymus.

Tels sont les différents aspects du syndrome d'hypertrophie thymique décrit au début de ce siècle par les pédiâtres. Mais les critiques ne tardèrent pas à surgir de toutes parts, appuyées en grand nombre sur des constatations anatomiques précises. Il en est résulté durant ces dernières années une révision étendue de nos connaissances, poursuivie particulièrement par l'école lyonnaise avec les travaux de M. Péhu et de MM. Mouriquand et Bernheim.

Il n'est aucun point de la conception classique qui leur ait échappé, et successivement les données anatomiques, les données cliniques et les données radiologiques ont été l'objet de nouvelles recherches. Déjà nombreuses sont les observations dans lesquelles un

examen plus attentif a permis de rattacher à leur véritable cause des symptômes attribués à tort à une soi-disant hypertrophie du thymus.

1° Critique des données anatomiques.

Nous avons vu à propos de l'étude du poids du thymus que les classiques français considéraient comme hypertrophie du thymus un thymus pesant plus de 15 gr. dans les deux premières années de la vie. Et même avant la publication des chiffres de Hammar, certains cliniciens s'étonnaient de trouver des thymus de poids très supérieur à ceux considérés comme normaux chez des enfants n'ayant jamais présenté aucun symptôme d'hypertrophie thymique. La publication des données nouvelles concernant le poids de l'organe est venu modifier complètement ces conceptions, et c'est là un point sur lequel nous ne reviendrons pas.

L'incertitude touchant le poids normal du thymus avait conduit d'autre part certains auteurs à ne plus considérer cet élément mais à tenir compte du volume de l'organe. Or celui-ci ne peut être pratiquement apprécié qu'en surface et nous avons vu, à propos de l'exploration physique du thymus, que nos procédés d'examen ne nous permettaient aucune conclusion réellement utilisable.

Il reste enfin à prouver qu'un thymus hypertrophié est susceptible de comprimer et de déformer la trachée, comme l'ont prétendu les classiques en se basant sur des constatations nécropsiques et endoscopi-

ques, et c'est là une opinion peu vraisemblable. Les recherches de Scheele ont, en effet, montré qu'il fallait exercer une pression d'au moins 1 kilog pour aplatir une trachée de nourrisson, et il est difficile d'admettre qu'une glande molle comme le thymus, même gorgée de sang, puisse réaliser une telle compression.

Mais si l'on étudie de plus près les observations de compression de la trachée par une soi-disant hypertrophie du thymus, on voit que dans nombre de cas il existe des malformations congénitales de cet organe, dans la genèse desquelles le thymus ne joue aucun rôle. Des observations ont été rapportées par Weill et Péhu et par Finkelstein. Les notions anatomiques qui semblaient à première vue les plus précises ne résistent donc pas à la critique. Il en est de même des autres symptômes de l'hypertrophie du thymus.

2° Critique des signes cliniques.

Il semble se dégager à la lecture des travaux classiques l'idée que l'hypertrophie du thymus est une entité morbide bien définie : il n'en est rien dans la réalité et tous les symptômes qu'on lui attribue peuvent se retrouver soit isolés, soit même groupés de façon analogue dans un grand nombre d'autres maladies.

Le STRIDOR associé ou non à la dyspnée, est certainement celui des signes fonctionnels qui expose aux erreurs les plus nombreuses : il peut, en effet, être engendré par un grand nombre d'affections des voies di-

gestives et respiratoires supérieures, et il convient de ne l'attribuer à une hypertrophie thymique qu'après un examen minutieux du nez, de la bouche, du pharynx et du larynx.

Les *stridors d'origine laryngée* sont les mieux connus et les plus anciennement décrits : leur diagnostic exige malheureusement dans la majorité des cas un examen au miroir de la région laryngée et cette dernière exploration est particulièrement difficile à réaliser chez le nourrisson. Aussi n'a-t-on que trop tendance à rattacher, en l'absence de troubles du cri ou de la toux, à une hypertrophie thymique hypothétique, un stridor qui dépend en réalité d'une tumeur intralaryngée, d'une malformation congénitale du larynx ou d'un kyste glosso-épiglottique comme un cas récent vient d'en être rapporté par MM. Robert Clément et Lemariey.

Cependant la séparation entre le stridor laryngé et le stridor thymique avait été établi dès 1883 par Lees, puis par Variot ; et ces deux auteurs avaient montré, chacun de leur côté, que cette dernière variété de stridor était due à une malformation congénitale du vestibule laryngé. Plus récemment, cependant, Turner et Thonsen, dont l'opinion est admise par Finkelstein, ont avancé que le stridor laryngé congénital relevait d'une lésion des centres nerveux qui président aux mouvements du larynx : cette dernière opinion paraît vraisemblable par les cas de cornage qui surviennent après un accouchement dystocique avec lésions méningo-encéphaliques, au cours des diplégies infantiles ou de la myotonie congénitale.

Depuis ce temps aussi l'attention a été attirée sur les stridors liés à un *laryngospasme au cours de la spasmophilie*. Le diagnostic en est aisé lorsque les premières manifestations n'apparaissent que vers le sixième mois chez un nourrisson ayant un signe de Chvosteck et présentant d'autres manifestations de spasmophilie.

Mais il ne faut pas oublier que pour Mouriquand et Bernheim, hypertrophie du thymus et tétanie peuvent parfaitement s'associer : aussi est-il de bonne clinique de pratiquer toujours en pareil cas une exploration radiologique du thorax.

Beaucoup moins connus et de description plus récente sont les *stridors liés à certaines anomalies de la région bucco-pharyngée* sur lesquels M. Finkelstein a récemment attiré l'attention.

On peut incriminer en pareil cas un angiome étendu ou une tumeur congénitale de la base de la langue, une macroglossie d'observation courante chez les mongoliens et les myxœdémateux, une glossoptose. Mais il est facile de faire le diagnostic de ces variétés de cornage : il suffit de propulser le maxillaire inférieur pour voir disparaître les accidents.

Il est enfin exceptionnel que l'on songe à rapporter un stridor à sa véritable cause lorsqu'il s'agit d'affections rarissimes comme un *goitre congénital*, une *sténose trachéale* ou œsophagienne surtout lorsqu'elle se complique d'une fistule trachéo-œsophagienne. L'erreur paraît d'autant moins évitable que ces dernières affections s'accompagnent d'un syndrome radiologique qui se rapproche de celui de l'hypertrophie du thymus.

La *cyanose* entraîne beaucoup moins d'erreurs d'interprétation que le *cornage* : son existence évoque, en effet, beaucoup plus l'idée d'une cardiopathie congénitale que celle d'une hypertrophie thymique.

Les *signes physiques* ont moins de valeur encore que les signes fonctionnels : nous avons vu, en effet, que la languette marginale du poumon avait un trajet très variable suivant les sujets et empiétait plus ou moins sur la face antérieure du thymus. L'aire de matité thymique est donc conditionnée beaucoup plus par ce trajet pulmonaire que par le volume de la glande. De plus, cette matité n'est nullement pathognomonique, puisque MM. Nobécourt et Tixier ont pu constater une diminution de sonorité en tous points comparable et due au simple contact des gros vaisseaux de la base du cœur avec la paroi antérieure du thorax. Ce sont là des faits sur lesquels nous avons déjà suffisamment insisté pour ne pas y revenir.

3° Critique des signes radiologiques.

Les signes radiologiques n'ont pas plus que les deux groupes précédents échappé à cette critique. A la suite des travaux de M. Hocsinger et de M. Marfan et de M. d'Oelsnitz, on avait pu fixer de façon définitive les caractères radiologiques de l'hypertrophie thymique.

Mais durant ces dernières années surtout de nombreuses publications ont montré que les caractères radiologiques classiques n'étaient pas le propre de l'hypertrophie thymique et pouvaient se voir au cours d'affections ayant un tout autre substratum anatomi-

que, à l'inverse on a vu des hypertrophies thymiques confirmées donner naissance à une image radiologique toute différente de celles que l'on était habitué à considérer comme d'origine thymique.

Weymuller et Bell semblent avoir été les premiers, en 1928, à pratiquer systématiquement chez 25 nouveau-nés des radiographies répétées plusieurs jours de suite chez chaque enfant. Ils ont pu par ce moyen constater combien variaient d'un jour à l'autre les aspects de l'ombre médiastinale : chez un de leurs nourrissons en particulier ils ont constaté une seule fois une image très élargie du médiastin supérieur, qu'ils n'ont jamais plus retrouvée sur les films pris chacun des jours suivants.

Plus récemment, MM. Podlasky et Kohn ont examiné 100 nouveau-nés aux rayons X : chez 35 d'entre eux ils ont constaté un élargissement du médiastin supérieur sans que ces enfants présentent le moindre signe attribuable à une hypertrophie du thymus.

De leur côté, MM. Lesné, Richard et Lièvre ont rapporté l'observation d'un enfant présentant tous les signes radiologiques d'une hypertrophie du thymus qui mourut subitement quelques jours plus tard : à l'autopsie, le thymus était de petite taille et ne pesait que 2 gr. 60.

Il semblerait donc à la lecture de ces différents travaux que les signes radiologiques classiques de l'hypertrophie du thymus n'aient aucune valeur, puisqu'on les rencontre dans nombre de cas où nul autre symptôme ne permettrait de songer à cette affection.

Mais cette opinion est trop excessive et les fausses images d'hypertrophie thymique sont dues en réalité à une technique radiologique défectueuse que nous avons déjà mentionnée à propos de l'image radiologique du thymus normal. Nous ne reviendrons pas sur les conditions nécessaires pour avoir un film radiographique utilisable, et nous nous bornerons à rappeler les principaux facteurs qui peuvent élargir la partie supérieure de l'ombre médiastinale.

Le plus important est sans nul doute la *position du sujet*, car Duhem, Mouriquand et Bernheim ont constaté que chez le même sujet l'ombre médiastinale ne débordait pas de plus de 1 cm. l'ombre sterno-vertébrale dans la station verticale, tandis que dans le décubitus dorsal, elle la débordait souvent de plus de 2 cm.

Le *moment de la révolution respiratoire* joue également un rôle important car le médiastin s'élargit pendant l'expiration et se réduit à son minimum vers la fin de l'inspiration : il y a là un très court moment qu'il importe de bien saisir pour prendre le film, chose qui n'est pas toujours réalisable.

Enfin, certains auteurs ont avancé que la *digestion* modifierait l'image thymique : les clichés pris en pleine période digestive montreraient une ombre plus étendue que ceux pris au moment où le nourrisson est à jeun.

Ces trois facteurs d'erreur suffisent à expliquer l'abus du diagnostic d'hypertrophie thymique dans les débuts de l'ère radiologique.

Mais il faut encore distinguer l'ombre pathologique due à un gros thymus de celle que produit un *élargissement de l'ombre vasculaire*. On a donné en pareil cas un caractère différentiel facile à mettre en évidence : les contours de l'ombre thymique sont toujours nets, tandis que ceux d'une ombre vasculaire sont flous à cause des battements qui animent les vaisseaux.

La radiographie en position transverse aurait beaucoup plus de valeur pour Pancoast que la radiographie de face, mais sa technique n'est pas encore au point surtout chez le nourrisson.

L'hypertrophie thymique se traduirait en pareil cas par un rétrécissement anormal ou une incurvation de la trachée au niveau de l'orifice supérieur du thorax. C'est là un symptôme de constatation très délicate.

*
**

Que reste-t-il après ces critiques du syndrome classique d'hypertrophie du thymus? Il apparaît de plus en plus évident que son rôle pathogène est des plus restreints et que les cas authentiques en sont peu nombreux ; c'est un diagnostic qu'il ne faut poser qu'avec la plus grande circonspection et seulement lorsque concordent un ensemble de signes fonctionnels physiques et radiologiques.

Un tel diagnostic nécessite donc toujours à notre avis un triple examen :

EXAMEN CLINIQUE au cours duquel on ne manquera

pas de rechercher systématiquement les moindres signes de spasmophilie,

EXAMEN RADIOLOGIQUE pratiqué dans de bonnes conditions et comportant toujours deux images prises l'une de face et l'autre de profil.

EXAMEN ENDOSCOPIQUE enfin qui permet seul de s'assurer de l'intégrité de la base de la langue, du pharynx et du larynx.

Seuls les résultats concordants ont une valeur et on ne saurait accorder de crédit aux formes frustes de l'hypertrophie du thymus dans laquelle toute la symptomatologie se réduit à un ou deux signes isolés qui peuvent parfaitement relever d'une autre cause que rien dans les observations qui ont été publiées ne permet d'éliminer.

Sous ces réserves nous admettons parfaitement l'existence d'une hypertrophie du thymus : mais elle ne constitue qu'un syndrome tumoral ne permettant en rien de préjuger du fonctionnement de l'organe.

L'augmentation de volume du thymus peut très bien en effet ne pas résulter d'une hyperplasie du tissu noble de l'organe. Elle peut au contraire être le fait d'une congestion intense de l'organe résultant d'une gêne de la circulation veineuse ; elle peut encore relever d'une infiltration de la corticale par de nombreux lymphocytes. Elle peut en dernier lieu être le fait d'une tumeur d'origine thymique. Ces différents états se différencient de l'hypertrophie du thymus proprement dite par le fait qu'ils ne s'accompagnent pas d'un accroissement parallèle du réticulum et des

corps de Hassal. Et en pareils cas l'augmentation de volume n'entraîne pas nécessairement un hyperfonctionnement de l'organe.

Quant à l'hypertrophie du thymus proprement dite, elle devrait schématiquement s'accompagner de symptômes d'hyperfonctionnement thymique. Mais ceux-ci n'ont jamais été recherchés jusqu'alors à notre connaissance, et nous n'avons pas encore eu l'occasion d'examiner de cas authentiques d'hypertrophie du thymus pour vérifier ce point particulier. D'autre part le jeune âge des enfants, la rapidité de l'évolution que l'on abrège par la thérapeutique permettent de supposer que ces symptômes n'arriveront jamais à leur complet développement.

Il resterait également à démontrer que l'hyperplasie du thymus devrait nécessairement s'accompagner d'un accroissement de la sécrétion. Or Lucien, Parisot et Richard font remarquer que si le thymus réagit par des lésions hyperplasiques à une cause traumatisante quelle que soit sa nature, sa sécrétion est, suivant une loi générale en matière de glandes endocrines, viciée en qualité. On pourrait donc observer en pareil cas une dysthymie et non une hyperthymie. Cette remarque ajoutée aux faits précédents doit rendre très circonspect sur l'interprétation qu'il conviendrait d'accorder aux troubles engendrés par une hypertrophie du thymus.

Il nous paraît enfin également impossible de tirer de conclusions formelles des soi-disants hypertro-

phies thymiques observées chez l'adulte au cours de la maladie de Basedow, de l'acromégalie et de la myasthénie. Il n'est nullement prouvé qu'il s'agisse bien dans ces cas d'un thymus de volume supérieur à la normale, et nous ne possédons aucun indice sur la qualité ni sur l'abondance de sa sécrétion en pareil cas.

CHAPITRE V

LE RÔLE DU THYMUS DANS LES ÉTATS THYMO-LYMPHATIQUES

Il est classique depuis les travaux de Paltauf de considérer que l'hypertrophie du thymus s'associe fréquemment à des modifications du tissu lymphoïde pour constituer un ensemble très particulier auquel Escherisch a donné le nom de status thymico-lymphaticus et qui constituerait une véritable diathèse. Paltauf ajoute encore aux deux éléments précédents une troisième donnée fondamentale qui est la propension à la mort subite.

Il est incontestable que le type morbide décrit par Paltauf constitue une entité clinique particulière, et tous les auteurs ont été d'accord lors des discussions qu'il a suscitées au congrès de Stockholm en 1930 pour lui conserver sa place dans la nosologie. Mais le rôle du thymus y est beaucoup plus discuté et paraît sujet à caution.

Nous décrirons tout d'abord la séméiologie de cet état thymo-lymphatique avant d'aborder l'étude du rôle du thymus dans son étiologie et sa pathogénie. C'est là le point qui prête à discussion.

Symptômes de l'état thymo-lymphatique.

a. — Signes cliniques.

Tous les auteurs s'accordent sur la description clinique qu'il convient de donner du status thymico-lymphaticus.

Il s'agit en général d'enfants gras, empâtés, bouffis, aux chairs molles et au facies pâle, dont l'habitus est déjà suffisamment caractéristique pour imposer le diagnostic à un observateur avisé : c'est le *status pastosus* des auteurs allemands.

L'examen va surtout révéler chez ces malades deux ordres de symptômes.

On constate en premier lieu une *intumescence de tous les organes lymphoïdes* : les ganglions superficiels sont augmentés de volume, accessibles au palper ; ils sont de consistance molle et indolents. Les amygdales sont grosses ; les follicules lymphatiques de la base de la langue vus au laryngoscope apparaissent engorgés : c'est le signe de Schridde. La rate enfin est ordinairement hypertrophiée et accessible à la palpation.

On trouve enfin des *stigmates indéniables de rachitisme*, déformations thoraciques, chapelet costal, tuméfaction des épiphyses, retard d'ossification des fontanelles, anémie. La fréquence de ces symptômes a amené M. Marfan à considérer ces enfants comme une variété spéciale de rachitiques: les rachitiques gras.

Enfin les auteurs classiques ajoutaient à ces deux groupes de symptômes les signes habituels, cliniques et radiologiques, de l'hypertrophie du thymus. Elle n'est plus admise par les auteurs actuels pour les raisons que nous avons exposées dans le précédent chapitre.

Un dernier caractère clinique est tiré de l'évolution. Si l'on suit en effet ces enfants pendant une longue période, on sera souvent frappé par le fait qu'ils sont *sujets aux infections cutanées et muqueuses* : les érythèmes, l'impetigo, l'eczéma se voient chez eux avec une particulière fréquence, de même que les blépharites, les conjonctivites et les rhinites.

Il faut encore ajouter que ces sujets *résistent mal aux infections* et que toutes les maladies évoluent chez eux avec une gravité particulière comme l'ont montré Escherisch, Daut, Galatti, P. Gauthier.

Enfin ils *meurent le plus souvent de façon soudaine* soit au cours d'une maladie aiguë et notamment d'une fièvre éruptive si fréquente au cours du jeune âge, soit même inopinément en dehors de toute cause apparente.

b. — Signes anatomiques.

A l'autopsie de ces enfants, on est frappé par l'existence d'un *volumineux thymus* et par l'hyperplasie des organes lymphoïdes associés à d'autres troubles de moindre importance.

Mais ce thymus est considéré dans la majorité des observations classiques comme hypertrophié, à notre avis sans preuves suffisantes. Le poids de l'organe n'est généralement pas noté, et il semble bien que dans la majorité des cas il ne dépasse pas 20 grammes, chiffre que l'on peut considérer comme la limite inférieure de l'hypertrophie thymique. La réalité de l'hypertrophie thymique n'est donc pas plus démontrée par les constatations anatomiques que par les signes cliniques.

L'hyperplasie des organes lymphoïdes est beaucoup plus frappante : la rate est notablement augmentée de volume ; tous les ganglions profonds sont gros et de consistance molle ; les follicules lymphoïdes de la paroi intestinale sont tuméfiés.

A ces deux lésions fondamentales peuvent s'ajouter une *aplasie vasculaire* portant principalement sur l'aorte et ses branches et caractérisée par l'étroitesse de la lumière vasculaire et la minceur des parois. Le cœur est souvent hypertrophié et plus rarement anormalement petit.

Signalons en dernier lieu l'hypoplasie fréquente du système chromaffine, portant surtout sur la substance médullaire de la surrénale (Wiesel).

Cet état thymo-lymphatique constitue donc pour les classiques une entité anatomo-clinique parfaitement définie dans laquelle l'hypertrophie thymique joue un rôle prépondérant. Les travaux modernes et en particulier l'ensemble des recherches et des discussions suscitées par le congrès de Stockholm en 1930 sont venus modifier ces notions.

Conception actuelle des états thymo-lymphatiques.

Il convient tout d'abord de retrancher de la description clinique du status thymico-lymphaticus l'hypertrophie du thymus. L'existence de cette dernière ne repose dans la majorité des cas que sur des données cliniques, radiologiques et même anatomiques erronées. Nous avons déjà suffisamment insisté sur ce point pour ne pas y revenir une fois encore.

Il semble bien qu'on ne puisse aller plus loin et dire qu'il y a une complète indépendance et même peut-être un certain antagonisme entre les signes d'hypertrophie du thymus et les manifestations lymphatiques. M. Lereboullet a particulièrement insisté sur ce fait en rapportant plusieurs observations d'enfants présentant les manifestations lymphatiques les plus nettes et qui n'avaient jamais eu de manifestations imputables à un gros thymus. Inversement un enfant qu'il avait suivi en 1928 pour des accidents dyspnéiques vraisemblablement liés à une hypertrophie du thymus

ne présentait deux ans plus tard aucun symptôme clinique ou sanguin attribuable au lymphatisme.

Cette conception ne vient guère modifier la description clinique du syndrome de Paltauf et elle est à l'heure actuelle admise par la presque totalité des cliniciens. Il n'en est malheureusement pas de même du rôle que joue le thymus dans ces états thymo-lymphatiques : on se trouve là en présence d'opinions divergentes en faveur desquelles n'existe aucun argument irréfutable.

Il existe en effet pour un grand nombre d'auteurs des liens qui unissent le thymus et le système lymphatique, justifiant la notion d'un véritable *appareil thymo-lymphatique*, dans lequel le thymus ne serait qu'un organe lymphoïde d'une variété un peu spéciale. C'est à cette opinion que se rallie Cattaneo lorsqu'il admet dans les états thymo-lymphatiques une double déficience du thymus et du système lymphatique. Mais il n'appuie sa conception que sur les épreuves biologiques dont nous avons mentionné l'existence à propos de l'exploration du thymus et qui constituent à nos yeux une base trop fragile pour être prise en considération.

Est-il possible à l'opposé de dénier tout rapport entre le thymus et les organes lymphoïdes ? C'est la conclusion qui semble découler des opinions exprimées au congrès de Stockholm par MM. Lereboullet, Massloff, Arvo Ylppö.

On ne possède malheureusement encore aucun argument pour prouver le bien-fondé de cette con-

ception. Aussi doit-on à l'heure actuelle se borner à énumérer les faits qui plaident en faveur d'un rapprochement ou d'une séparation du thymus et des états thymo-lymphatiques : c'est ce qu'ont fait Mouriquand et Bernheim, dans les rapports si documentés qu'ils ont présentés au congrès de Stockholm.

Les points qui plaident en faveur de ce rapprochement sont à la vérité peu nombreux. Les plus importants d'entre eux sont peut-être l'identité de structure du lymphocyte et de la petite cellule thymique démontrée par Beard, Hammar, Maximoff, Regaud et Crémieu et surtout leur comportement analogue à l'égard de certains agents extérieurs comme l'inanition et les rayons X. Il faut encore y ajouter l'évolution analogue des deux systèmes qui s'accroissent tous deux pendant l'enfance puis involuent au moment de la puberté, ils ont de même une constitution chimique analogue et sont tous deux très riches en nucléo-protéides. Cette dernière constatation a servi de base à Dustin pour dire que le thymus et organes lymphoïdes agissaient synergiquement en libérant les matériaux nécessaires à d'autres élaborations cellulaires : ils auraient tous deux un rôle analogue dans le métabolisme des nucléo-protéides.

Les points de divergence sont au contraire beaucoup plus nombreux et paraissent mieux correspondre à la réalité des faits.

L'analogie du lymphocyte et du thymocyte n'est en premier lieu nullement prouvée par Prenant, Dus-

tin et Winiwarter et même les partisans de l'assimilation sont obligés de reconnaître que le thymocyte est « un lymphocyte d'une espèce particulière » (Crémieu). Le thymus possède d'autre part des formations qui lui sont propres et en particulier des corpuscules de Hassal qui constituent pour Hammar le véritable élément noble du thymus. Ces deux considérations jointes à l'absence de centre clair et de follicules germinatifs doivent donc le faire considérer comme un organe lymphoïde d'une variété un peu particulière. C'est la conclusion à laquelle est arrivé Jolly en le rangeant avec la bourse de Fabricius dans la classe des organes lympho-épithéliaux.

Les deux organes se séparent nettement au point de vue physiologique : le thymus ne paraît doué d'aucune action hématopoïétique, alors que le système lymphatique ne paraît pas agir sur la croissance et le développement des organes génitaux. L'administration répétée de leurs extraits chez les animaux jeunes semble aboutir comme nous avons pu le mettre en évidence à des résultats différents.

Au point de vue pathologique enfin le thymus et organes lymphatiques se séparent encore : le premier réagit aux infections par une involution accidentelle tandis que les seconds y répondent par une suractivité fonctionnelle. La tuberculose et la leucémie lymphoïde qui atteignent avec prédilection les ganglions épargnent de même le plus souvent le thymus.

Il semble donc qu'on ne saurait nier en se basant sur les faits que nous venons d'exposer certaines rela-

tions fonctionnelles entre le thymus et les organes lymphoïdes. Mais il semble bien qu'on puisse d'autre part formellement repousser leur identité qui ne repose sur aucun argument précis. S'il paraît prématuré d'admettre l'indépendance complète ou même l'antagonisme des deux systèmes, on ne saurait d'avantage envisager sans preuves nouvelles l'existence d'un appareil thymo-lymphatique.

En résumé, le type clinique décrit par Paltauf et qui constitue le terme ultime de la diathèse exsudative de Czerny reste vrai dans son ensemble : il convient seulement de retrancher de la description classique l'hypertrophie du thymus dont la notion repose sur des faits erronés, et de ne pas oublier son association fréquente au rachitisme ou à la tétanie.

Mais les conceptions pathogéniques se sont profondément modifiées et on tend de moins en moins à faire jouer un rôle au thymus dans la genèse de ses différentes manifestations. Il semble enfin que cet état thymo-lymphatique ne soit que la traduction d'une dystrophie acquise *in utero* et relevant peut-être de l'hérédosyphilis ou de la tuberculose, aggravée ensuite par des facteurs exogènes dont le principal est la défectuosité de l'alimentation ; son origine congénitale semble perdre actuellement du terrain. Mais ce sont là des faits qui sortent du cadre de notre travail.

CHAPITRE VI

LA MORT SUBITE AU COURS DE L'HYPERTROPHIE DU THYMUS

Il est incontestable qu'à l'autopsie de nombreux sujets et en particulier de nourrissons ayant succombé de façon subite ou inopinée, on trouve un thymus volumineux. C'est pourquoi les auteurs classiques attribuaient à l'hypertrophie du thymus — qu'elle soit isolée ou qu'elle fasse partie du syndrome de Patau — une propension naturelle à la mort subite. Les observations s'en sont multipliées il y a quelques années, mais si tous les auteurs étaient d'accord pour attribuer au thymus la responsabilité de la mort subite, les opinions divergeaient déjà quand il fallait en expliquer le mécanisme.

Cette question a été l'objet durant ces dernières années d'une revision sévère, au même titre que celles de l'hypertrophie du thymus et des états thymolympatiques, et le nombre des cas de mort subite

imputables au thymus est actuellement infime. Certains auteurs ont même été jusqu'à nier l'influence de cet organe dans la genèse de la mort subite et pensent que la constatation en pareil cas d'un thymus volumineux doit être la règle, puisqu'aucune involution accidentelle n'a eu le temps de se produire du fait de la venue soudaine de la terminaison fatale.

Séméiologie de la mort subite au cours de l'hypertrophie du thymus.

Les caractères qui sont imputables à cette variété de mort subite sont déjà assez vagues pour ne pas permettre d'en donner une description d'ensemble qui emporte la conviction.

Elle frappe surtout les *enfants de 2 à 9 mois*, pâles et gras, plus ou moins rachitiques, présentant ou non l'habitus du status lymphatico-thymicus de Paltauf. Mais on la voit aussi survenir chez des nouveau-nés d'apparence normale qui succombent quelques heures après leur naissance, et aussi quoique plus rarement chez le grand enfant et l'adulte jeune.

Les *circonstances dans lesquelles elle survient* varient à l'infini : on a beaucoup insisté sur le rôle de l'anesthésie générale quel que soit d'ailleurs l'anesthésique utilisé ; mais on peut aussi l'observer dans des circonstances beaucoup plus banales, après un repas trop copieux par exemple, ou encore à la suite d'un bain trop chaud ou trop froid, d'un simple examen de la gorge, d'une douleur violente.

Tantôt elle survient chez des enfants ayant déjà présenté du cornage et de la dyspnée et marque parfois la terminaison d'un accès de suffocation ; d'autres fois elle apparaît inopinément sans qu'aucun autre symptôme ait pu la faire prévoir.

Le seul caractère qui permette donc de rattacher une mort subite à l'hypertrophie du thymus est donc la constatation à l'autopsie d'un thymus volumineux s'accompagnant ou non de lésions de compression des organes avoisinants et en particulier de la trachée.

Pathogénie de la mort subite d'origine thymique.

La notion de compression des organes de voisinage par le thymus hypertrophié joue un grand rôle dans la pathogénie de cette mort subite, car elle sert de base aux diverses théories qui ont cherché à en expliquer le mécanisme.

Aussi Flügge conseillait-il pour ne pas risquer de la méconnaître d'enlever en un seul bloc thymus, trachée, bronches et organes du cou et de fixer le tout dans le formol avant d'en pratiquer l'examen : aucune déformation, si minime soit-elle, ne peut dans ces conditions échapper à l'observateur.

Les différentes théories qui ont été proposées peuvent être divisées en deux groupes suivant qu'il existe ou non des signes de compression. C'est en suivant cet ordre que nous les passerons en revue, en montrant à propos de chacune d'entre elles les critiques dont

elle a été l'objet, au temps déjà où on admettait sans conteste la possibilité de la mort subite d'origine thymique. Nous grouperons enfin dans un paragraphe spécial l'ensemble des critiques d'ordre général qui s'adressent à cette conception de la mort thymique.

**I. — Il existe des signes de compression
des organes du voisinage.**

La *compression de la trachée ou des grosses bronches* est en pareil cas la plus fréquemment observée d'après les descriptions que nous ont laissées les auteurs classiques. Elle porte le plus souvent sur la portion intra-thoracique de la trachée, déjà plus rarement sur son point de pénétration dans le thorax au niveau de l'espace critique de Grawitz, et tout à fait exceptionnellement sur l'origine des grosses bronches.

Les déformations de la trachée que l'on a observées sont des plus variables : elle est le plus souvent aplatie d'avant en arrière ou à la rigueur coudée en baïonnette, mais il est exceptionnel qu'elle soit aplatie transversalement en lame de sabre. Ces différents aspects observés sur le cadavre ont été confirmés sur le vivant par Jackson au cours d'études trachéoscopiques.

Il existe en outre fréquemment des ecchymoses sous-pleurales et sous-péricardiques qui témoignent de la mort par asphyxie.

De telles lésions ont paru pendant longtemps probantes et furent admises sans discussion jusqu'aux

recherches de Scheele sur la résistance de la trachée à la compression.

Cet auteur a en effet montré au cours de nombreuses expériences qu'il fallait exercer sur la trachée une pression relativement considérable pour empêcher au moins partiellement le passage de l'air. Cette pression variait au cours d'expériences faites sur le cadavre entre 700 et 1.000 grammes suivant qu'on voulait simplement gêner le passage de l'air ou au contraire aboutir à l'obstruction complète de la trachée. Il est vraisemblable qu'une pareille éventualité est rarement observée en clinique.

La possibilité d'une telle compression se conçoit à la rigueur lorsque les lésions siègent au niveau de l'espace critique de Grawitz. La distance qui sépare la face antérieure des corps vertébraux du bord supérieur de la fourchette sternale ne dépasse guère en effet 2 cm. 5 chez le nourrisson, et on comprend assez facilement que le pôle supérieur du thymus puisse provoquer en s'engageant dans cet espace inextensible des troubles de compression.

Mais cette éventualité n'est pas la plus fréquente, et dans la majorité des cas les lésions de compression portent sur la portion intra-thoracique de la trachée, en un endroit où le thymus a largement la place de se développer. De fait il est beaucoup plus fréquent de constater à l'autopsie des sujets ayant succombé avec un gros thymus l'absence de troubles de compression que leur existence.

La plupart des auteurs ont été conduits pour expli-

quer cette inconstance des troubles de compression à admettre l'existence de véritables facteurs accessoires dont l'association à l'hypertrophie du thymus serait absolument nécessaire pour les engendrer.

C'est ainsi que Cozzolino pense que la compression s'exerce uniquement s'il existe en même temps une adénopathie médiastinale ou une turgescence des veines de la base du cou. D'autres auteurs, parmi lesquels MM. Nobécourt et Boulanger-Pilet font jouer un rôle à la congestion du thymus qui, brusquement gorgé de sang, pourrait augmenter de volume dans des proportions notables et provoquer à ce moment la compression. Comme cette congestion disparaît après la mort, on n'en trouve plus aucune trace à l'autopsie et le thymus a repris un aspect quasi normal. C'est une conception qu'il faut n'admettre qu'avec la plus grande réserve, car le thymus est un organe peu vasculaire et cette possibilité de brusques variations volumétriques sous l'influence de brusques afflux sanguins reste pour le moins hypothétique.

De son côté, M. Marfan a pensé pouvoir faire intervenir dans un cas une rétraction des aponévroses intra-thoraciques qui, en tiraillant sur la capsule du thymus, l'aurait étroitement appliqué contre la trachée et aurait ainsi provoqué la compression.

Enfin Simon et d'Oelnitz font jouer un rôle au renversement de la tête : ils ont en effet remarqué que l'hyperextension maximum de la tête ne provoque normalement aucun aplatissement de la trachée, tandis que le même mouvement chez un sujet porteur

d'un gros thymus en diminue de moitié le calibre. Mais ils ont fait leurs recherches sur des moules trachéaux en paraffine, et cette substance est loin d'avoir la même résistance que celle constatée par Scheele sur les trachées d'enfants.

Aucune de ces explications n'est donc satisfaisante, et c'est ce qui a déterminé quelques auteurs à attribuer une *origine congénitale* à ces déformations trachéales. Cette opinion a été soutenue par Birke et par Beneke: ce serait *in utero* que le thymus serait capable pour ces deux auteurs de modifier par la compression qu'il exerce le développement de la trachée à un moment où elle n'est pas encore rigide. Mais ils n'ont apporté en faveur de cette conception aucun argument décisif.

Il résulte de cet ensemble de faits que rien ne permet de faire dépendre d'une augmentation de volume du thymus les déformations trachéales ainsi constatées. Devant tous les doutes que laissent subsister ces différentes hypothèses, on est en droit de se demander si cette malformation trachéale ne serait pas primitive et absolument indépendante de l'hypertrophie thymique, ou si à la rigueur toutes deux ne relèveraient pas de la même cause. C'est l'opinion admise par MM. Weill et Péhu dans un cas où existaient simultanément chez un enfant une malformation trachéale étendue en hauteur sur huit anneaux et un thymus pesant un peu moins de 20 grammes. Il leur paraît impossible qu'un thymus si peu augmenté de volume ait pu engendrer des lésions si graves et si étendues.

On voit donc combien ont évolué durant ces dernières années les notions concernant la mort par compression trachéale au cours de l'hypertrophie thymique et c'est pourtant elle qui reposait sur les faits en apparence les plus probants.

A côté de la compression de la trachée, les autres lésions n'ont qu'une importance de second plan.

La *compression du cœur et des gros vaisseaux de la base* est plus rare, puisque Brelet dans sa thèse n'en rapporte que 4 cas, et que nous n'avons pu en retrouver de plus récents dans la littérature. Le mécanisme en est d'ailleurs très discutable et rien dans les observations publiées ne permet d'attribuer certainement la mort au thymus puisque dans tous les cas existaient des lésions associées : œdème cérébral dans les cas de Hulot et de Kob, insuffisance cardiaque suraiguë dans le deuxième cas de Kob, thrombose de la veine jugulaire interne dans celui de Zander et Keyhl. Chacune de ces lésions est capable par elle-même d'expliquer la mort subite, sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir le thymus.

Enfin, les observations où la *compression des nerfs* peut être invoquée ne sont ni très nombreuses ni très démonstratives : on a incriminé successivement le phrénique (Robinson, Fairet, Tedeschi), le pneumogastrique (Targhetta), le nerf cardiaque inférieur (Rieffel et Le Mée), le récurrent (Tixier et Levesque, Mouriquand, Regnier et Delore).

Mais on n'a jamais fourni la preuve absolue de ce mécanisme qui reste néanmoins vraisemblable, bien

qu'il soit discuté sur certains points. Richet objecte en particulier que la compression du pneumogastrique ne doit jouer aucun rôle, car son excitation s'avère incapable d'inhiber de façon durable le cœur et la respiration ; il a montré en effet que l'excitation électrique intense de ce nerf arrêta pendant 6 à 7 secondes au maximum les battements cardiaques et que ceux-ci reprenaient ensuite, même si on poursuivait la faradisation. De même M. Marfan n'admet pas la paralysie des dilatateurs en cas d'atteinte du récurrent, et Mouriquand, Regnier et Delore ont rapporté dans un cas semblable un cas de spasme des constricteurs.

Ce premier groupe de faits n'apporte donc aucune preuve en faveur de la possibilité de mort subite par compression au cours de l'hypertrophie du thymus, et cependant c'est lui qui renferme les cas en apparence les plus facilement attribuables à une telle origine.

II. — Il n'existe aucun signe de compression.

Mais dans un grand nombre d'observation, sinon dans la majorité, le volume anormal du thymus est la seule lésion anatomiquement décelable, et il est impossible de mettre en évidence le moindre signe de compression : c'est à ces cas qu'on réserve plus spécialement la dénomination de « mort thymique ».

On en est réduit en pareil cas aux hypothèses pour expliquer la mort subite et de nombreuses théories ont déjà été proposées, qui toutes sont fortement sujettes à caution.

Svehla avait invoqué l'*hyperthymisation brusque*, liée au passage dans le sang de la sécrétion thymique en quantité surabondante : il invoque à l'appui de sa thèse que les accidents observés en pareil cas se rapprochent beaucoup de ceux qu'on peut provoquer chez l'animal par injection de fortes doses d'extrait thymique.

Mais la toxicité d'un extrait thymique n'implique nullement une toxicité de la sécrétion normale de l'organe, d'autant plus que le thymus est particulièrement riche en nucléo-protéides et que la toxicité de ses extraits peut provenir des éléments constitutants de ses cellules et non de sa sécrétion.

Nos expériences personnelles confirment cette dernière manière de voir, puisque nous n'avons jamais vu survenir d'accidents toxiques avec des extraits purifiés et ayant cependant conservé leurs propriétés physiologiques, contenant donc selon toute vraisemblance le principe de la sécrétion thymique. Au contraire les accidents ont été constants avec les extraits non désalbuminés et non délipoïdés et d'autant plus violents que le produit était moins purifié.

Cette théorie de l'hyperthymisation ne repose donc sur aucun fait précis ; elle n'est d'ailleurs plus guère admise actuellement.

La théorie la plus communément admise est la *théorie nerveuse*. La mort serait en pareil cas le fait d'une syncope à point de départ thymique et dont l'aboutissant serait l'arrêt du cœur. L'absence de tout signe d'asphyxie et la constatation d'un cœur vide de caïl-

lots et contracté en systole plaident en faveur de cette interprétation.

Ce mécanisme ne peut pas être contesté en lui, mais on peut se demander quel est le rôle du thymus à l'origine de cette syncope mortelle. On a tenté de l'expliquer par un état spécial de déséquilibre du système vago-sympathique dans le sens vagotonique, et pour Wiesel cet état serait dû au fait que le thymus secrète une hormone vagotonique.

Mais la réalité de cette dernière n'est nullement démontrée, et jamais au cours de nos expériences nous n'avons vu apparaître sur les tracés de symptômes attribuables à la vagotonie. Il ne faut pas oublier d'autre part que le système vago-sympathique est d'exploration très difficile chez le nourrisson et que même nos connaissances sur le fonctionnement de ce système sont encore des plus réduites. Les plus grandes réserves s'imposent donc avant d'admettre une pareille conclusion.

Cette réserve est encore justifiée par les constatations de H. Lemaire qui a cru pouvoir porter chez trois nourrissons le diagnostic de mort subite par hypervagotonie, alors qu'aucun d'eux n'avait présenté durant son existence de signes imputables à l'hypertrophie du thymus. Il voit la preuve de l'indépendance absolue des deux affections l'une par rapport à l'autre, mais il ne rapporte malheureusement aucune constatation anatomique.

Plus récemment, Moro (de Heidelberg) a émis une hypothèse différente basée sur les constatations ana-

tomiques de Braeucker que nous avons antérieurement signalées. Pour lui, l'excitation partie d'un thymus hypertrophié se porte sur le ganglion de Wrisberg par les filets afférents du pneumogastrique qui se rendent au thymus, et de là déterminerait l'inhibition du cœur.

Le point de départ de l'excitation serait dans quelques cas une brusque augmentation de volume du thymus au moment de la digestion surtout après un repas trop copieux. C'est un tel mécanisme qu'invoque dans un cas récent Wulsten.

Cette dernière hypothèse, quoique également parfaitement soutenable, n'est pas encore démontrée, et il reste à prouver en particulier que l'ingestion d'un repas copieux peut amener une brusque augmentation de volume de l'organe.

Critique de la mort subite d'origine thymique.

Il semble bien qu'en réalité le thymus ne joue aucun rôle dans la plupart des cas de mort subite, et que ce soit encore uniquement sur des bases erronées que repose la notion de sa participation à de telles éventualités. La multiplicité même des théories qui ont été proposées montre bien qu'aucune n'est vraiment satisfaisante, et toutes sont passibles de nombreux reproches.

La première critique que l'on puisse adresser à la participation du thymus à l'origine des morts subites est d'ordre très général : il est fréquent de trouver à

l'autopsie de sujets morts sans aucun doute possible d'une autre cause des thymus au moins aussi volumineux que ceux que l'on incrimine d'avoir provoqué l'issue fatale.

Il ne faut pas oublier en second lieu que la plupart des observations de mort subite d'origine thymique ont été publiées avant la révision du poids du thymus par Hammar : c'est un argument sur lequel nous avons déjà assez insisté dans les chapitres précédents pour ne pas y revenir.

Enfin le nombre des cas de mort subite attribués à l'hypertrophie du thymus a considérablement diminué dans la littérature médicale depuis que la tétanie est mieux connue, surtout dans ses formes frustes : il y a là un rapprochement assez frappant.

Ces trois critiques d'ordre général restreignent déjà le nombre des cas dans lesquels on peut porter avec vraisemblance le diagnostic de mort thymique. Peut-on même attribuer au thymus la genèse de la mort subite dans les cas très rares où il est nettement hypertrophié ?

Il semble qu'on puisse répondre par l'affirmative dans tous les cas où existent des lésions de compression trachéale au niveau de l'espace critique de Grawitz, mais que dans tous les autres cas son action soit des plus discutables.

Nous avons déjà vu, en étudiant les propriétés des extraits thymiques, qu'il fallait rejeter la possibilité de mort par hyperthymisation : les autres facteurs invoqués fournissent-ils une explication plus satisfaisante ?

Le facteur cardiaque ne saurait être longtemps retenu : la coïncidence d'une myocardite avec une hypertrophie du thymus est un fait trop exceptionnel pour qu'on puisse en tenir compte, et l'infiltration lymphocytaire du myocarde au cours des états thymo-lymphatiques signalée par Riesenfeld et Cozzolino semble bien n'être nullement sous la dépendance d'un facteur thymique. Enfin dans tous les cas où on constate simultanément un gros cœur et un gros thymus, il est beaucoup plus logique d'attribuer à la première de ces deux lésions la cause de la mort, puisqu'on sait avec quelle fréquence les affections cardiaques se terminent par la mort, même en l'absence de toute hypertrophie thymique.

Le facteur nerveux est aussi discutable : Richet a montré en effet par de nombreuses expériences que l'excitation du tronc du pneumo-gastrique peut arrêter le cœur pendant 6 à 7 secondes au maximum et que les battements reprennent ensuite, même si l'excitation persiste.

Il ne faut pas oublier enfin que la mort subite est un fait toujours possible au cours d'une anesthésie générale, et que le nombre des cas où une telle éventualité survient chez des sujets porteurs d'un gros thymus est infiniment moins fréquent que celui où elle survient chez des sujets à thymus normal ou même atrophié.

*
**

Il semble donc qu'on puisse actuellement considérer la mort subite d'origine thymique comme possible,

mais il ne s'ensuit nullement que son existence en soit démontrée. Nombre des cas qu'on lui rattachait autrefois sans preuves suffisantes font en réalité partie de ce vaste groupe des morts subites de cause obscure ou indéterminée que certains auteurs tendent à rattacher à une labilité constitutionnelle.

QUATRIÈME PARTIE

L'OPOTHÉRAPIE THYMIQUE

L'OPOTHÉRAPIE THYMIQUE

Les constatations expérimentales que nous avons développées dans les chapitres précédents nous ont servi de base pour préciser les indications et aussi l'efficacité de l'opothérapie thymique sur laquelle MM. Lereboullet et Gournay ont attiré l'attention à plusieurs reprises durant ces six dernières années.

Il ne s'agit pas à vrai dire d'une thérapeutique nouvelle puisqu'elle a été préconisée déjà par de nombreux auteurs, au nombre desquels il convient de citer Blondel. Mais elle était toujours restée d'un emploi restreint et avait même fini par tomber dans l'oubli. Elle ne mérite cependant pas ce discrédit, car elle nous a paru douée d'une efficacité certaine dans tous les cas en particulier où on veut activer chez l'enfant la croissance et l'évolution génitale. Ce sont là ses indications majeures, mais à côté d'elles en existent d'autres moins impérieuses et moins précises, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Nous développerons surtout ici les constatations personnelles faites durant nos passages successifs à la

clinique Parrot. Elle ne sont d'ailleurs que la confirmation de celles qui ont été rapportées à maintes reprises par MM. Lereboullet et Gournay, notamment au 11^e Congrès International de Pédiatrie à Stockholm, à l'Académie de Médecine et à la Société de Pédiatrie.

CHAPITRE I

POSOLOGIE DE L'OPOTHÉRAPIE THYMIQUE

La posologie de l'opothérapie thymique nous semble maintenant bien précisée et après quelques tâtonnements nous nous sommes arrêté aux règles générales qui vont suivre : c'est leur application stricte qui nous a donné les résultats les plus favorables.

Voie d'introduction.

Nous donnons la préférence pour administrer l'opothérapie thymique à la *voie parentérale* qui nous a paru nettement plus active que la voie digestive. On peut avoir recours indifféremment à la voie intramusculaire ou à la voie sous-cutanée.

Comme l'injection est ordinairement indolente et se résorbe très rapidement, nous avons presque toujours utilisé cette dernière dont la réalisation est plus facile

surtout lorsque les injections doivent être faites en dehors du milieu hospitalier.

Cependant la *voie digestive* ne nous a pas paru complètement dépourvue d'efficacité ; les résultats sont avec elle plus inconstants et moins rapides qu'avec la voie parentérale, aussi ne l'employons-nous ordinairement qu'à titre de médication adjuvante. Mais elle peut être utile chez les enfants indociles ou pusillanimes, chez lesquels il est bien souvent difficile d'avoir recours à la voie sous-cutanée. C'est pourquoi nous estimons qu'il y a lieu de la conserver.

Nous avons également dans quelques cas associé les deux méthodes, soit en alternant la voie parentérale et la voie buccale, soit même en les utilisant simultanément. Les résultats ne nous ont jamais paru supérieurs à ceux de la voie parentérale isolée et nous avons de plus en plus tendance à l'abandonner.

Choix des préparations.

Le choix de l'extrait à employer varie avec la voie d'introduction ; nous nous sommes servi pour notre part, après MM. Lereboullet et Gournay, de deux sortes d'extraits :

1° *Des ampoules d'extrait thymique purifié injectable* dont nous avons donné le mode de préparation à propos des procédés d'exploration physiologique. Nous nous sommes indifféremment servi de deux de ces extraits : l'un préparé à partir du thymus de veau par M. Carrion sous le nom d'extrait perthymique et

dosé à 1 gr. de thymus frais pour 2 cc. ou à 5 gr. d'organe frais pour 5 cc. ; l'autre préparé à partir du thymus d'agneau suivant des principes analogues sous la direction de M. Ambard et contenant par centimètre cube de 1 à 10 gr. de thymus frais. Ces deux extraits nous ont toujours paru doués d'une activité équivalente.

2° *Des cachets de poudre de thymus* desséché dans le vide selon la technique habituelle et préparés soit avec du thymus fœtal, soit avec du thymus d'animal jeune. Ces cachets sont dosés à 0 gr. 50 de poudre de thymus, correspondant à 3 gr. d'organe frais.

Conduite du traitement.

Dans la grande majorité des cas, nous avons fait des séries de 12 injections d'extrait thymique à raison d'une injection tous les deux jours. La dose d'extrait thymique injectée chaque fois variant entre 1 gr. chez le nourrisson, 3 et 5 gr. chez l'enfant plus âgé. Il nous est arrivé de prescrire des doses plus fortes allant jusqu'à 10 gr. par injection, mais elles ne nous ont pas donné des résultats supérieurs.

Après cette première série nous laissons en général le malade au repos pendant un mois pour juger des effets obtenus, qui ne se manifestent pas toujours immédiatement. Au bout de ce temps nous reprenons une deuxième série d'injections dans des conditions analogues, soit aux mêmes doses, soit parfois à une dose un peu plus élevée.

Ce traitement doit être ainsi poursuivi par séries successives séparées les unes des autres par des phases de repos : il donne presque toujours des résultats encourageants pour peu qu'il soit conduit avec une ténacité suffisante.

Dès que se font sentir les premiers symptômes d'amélioration, il est possible de diminuer les doses, ou mieux d'espacer les séries et de laisser par exemple entre deux séries un intervalle de 2, 3 ou même 4 mois.

Il nous est arrivé, dans certains cas où nous désirions avoir une action particulièrement rapide, de faire des séries de 12 injections quotidiennes aux mêmes doses que précédemment et de ne laisser entre deux séries qu'un intervalle de 10 à 12 jours. Mais les résultats ne nous ont jamais paru très supérieurs.

L'opothérapie par la voie buccale peut être prescrite en général à la dose quotidienne de deux cachets, ce qui correspond environ à 6 gr. d'organe frais. Ce traitement peut être poursuivi pendant 10 à 20 jours consécutifs : après quoi nous laissons le malade au repos pendant une durée équivalente.

Il est un fait sur lequel on ne saurait trop insister, c'est *l'innocuité absolue du traitement*. Les doses thérapeutiques utilisées en clinique sont d'ailleurs très inférieures aux doses que nous avons pu injecter chez l'animal par voie intra-veineuse sans déterminer le moindre accident. Jamais d'autre part nous n'avons dans la pratique observé d'incident au cours ou à la suite de ce traitement. Nous avons seulement dans un

cas remarqué qu'un enfant avait fait à deux reprises pendant une série d'injections une poussée de prurigo strophulus, il s'agit vraisemblablement d'une simple coïncidence, et en tous cas c'est un fait trop isolé pour qu'il soit possible d'en tirer aucune conclusion.

CHAPITRE II

INDICATIONS ET RÉSULTATS DE L'OPOTHÉRAPIE THYMIQUE

Nous avons utilisé l'opothérapie thymique dans des circonstances très différentes et avec un succès très inégal d'ailleurs. Nous avons été guidés dans certains cas par nos recherches expérimentales ou par les constatations de nos prédécesseurs ; dans d'autres, c'est d'une façon un peu empirique, en nous basant sur des données dont nous sommes les premiers à reconnaître la fragilité, que nous avons essayé après l'échec de nombreuses autres thérapeutiques l'opothérapie thymique. Mais ce sont surtout les résultats qu'elle nous a donnés dans les premiers cas traités qui nous ont conduit à fixer ses indications et à préciser les limites de ce qu'on pouvait raisonnablement en attendre.

Ces notions nous paraissent maintenant suffisamment nettes pour nous permettre d'établir les direc-

tives générales de l'opothérapie thymique. Nous insisterons dès maintenant sur ce fait qu'elle est particulièrement indiquée et donne les meilleurs résultats dans les différents troubles morbides de la période pré-pubertaire.

A. — L'opothérapie thymique dans les troubles du développement.

Les actions les plus manifestes de l'opothérapie thymique sont celles qui se manifestent sur les troubles du développement : nous étudierons successivement son influence sur la croissance normale et sur certains troubles du développement général relevant des causes les plus diverses.

a. — Action sur la croissance normale.

Les constatations de Lucien et Parisot sur le retard de croissance des lapins thymectomisés jointes à nos propres observations sur l'accélération de croissance de cobayes hyperthymisés laissaient prévoir une influence possible de l'opothérapie thymique sur la croissance des enfants et des adolescents.

C'est néanmoins d'une façon fortuite que notre attention a été attirée pour la première fois sur le rapide accroissement de taille d'un enfant que nous suivions depuis plusieurs mois pour une ectopie testiculaire gauche et auquel nous avions déjà fait plusieurs séries d'extrait thymique.

Ce garçon de 11 ans, qui avait toujours eu jusqu'alors une taille voisine de la normale, a brusquement grandi pendant les mois qu'ont duré le traitement de 14 centimètres. Après la cessation du traite-

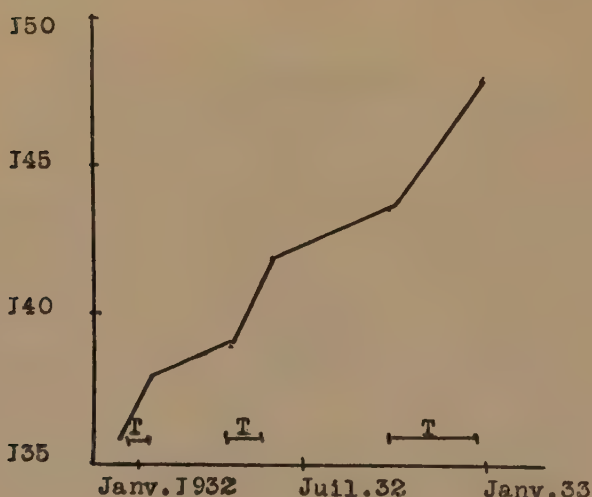


FIGURE 3

Action de l'opothérapie thymique sur la croissance chez un enfant normal. Elle est plus rapide pendant ou immédiatement après les séries d'injections d'extrait thymique (T).

ment, la croissance a repris son rythme normal ; nous avons eu l'occasion de le revoir 10 mois plus tard et pendant ce laps de temps il n'avait grandi que de 3 cm. 1/2.

Frappé de ce fait nous avons systématiquement recherché les modifications de la taille chez tous les enfants ne présentant pas de retard de croissance et traités par le thymus : dans un grand nombre de cas nous avons noté que l'accroissement de taille était plus

rapide pendant que l'enfant recevait des injections d'extrait thymique que pendant les périodes intercalaires. Elle se fait donc en échelons successifs, la taille s'accroissant de 1 cm. dans les périodes de traitement, alors qu'elle ne se modifie pas sensiblement dans l'intervalle.

La croissance par poussées successives est d'ailleurs un phénomène physiologique, mais le fait important est qu'en pareil cas l'opothérapie thymique semble être le stimulus qui déclenche la poussée : celle-ci commence en effet avec elle et cesse peu après la fin de la médication thymique. La constance et la similitude des résultats dans tous les cas ne permettent pas en effet de penser qu'il s'agisse de simple coïncidence.

Nous avons alors étudié l'influence de l'opothérapie thymique sur la *croissance du nourrisson* : les résultats ont été en pareil cas beaucoup moins constants et ce n'est que dans la moitié des cas que nous avons eu un accroissement de taille notable et pouvant, selon toute probabilité, être attribué au thymus. Cette action a paru particulièrement nette chez un de nos nourrissons âgé de 10 mois qui a grandi de 2 cm. en 17 jours sous l'influence de l'opothérapie, alors qu'il n'avait pris que 1 cm. dans les 40 jours précédents. Durant le même temps d'autres nourrissons du même âge ne prenaient que 3 à 4 mm. par quinzaine, soit 1 cm. 1/2 environ pour cette période de 2 mois, alors que la taille de l'enfant traité avait augmenté du double.

Nous nous proposons d'ailleurs de reprendre ultérieurement ces faits sur une plus grande échelle.

b. — Action sur les retards du développement statural.

Ces premières constatations sur l'influence de l'opothérapie thymique sur la croissance normale nous ont incité à rechercher ses effets sur des enfants atteints de différents troubles du développement statural.

Nous n'avons pas encore eu l'occasion de l'expérimenter chez des enfants atteints d'hypotrophie staturale pure, dont la cause échappe si souvent et qui est rebelle aux différents procédés thérapeutiques.

Par contre nous l'avons employée avec succès dans les retards de développement habituels au cours de certaines dystrophies infantiles comme le mongolisme. Nous avons constaté en pareils cas une amélioration physique très sensible et qui nous a paru supérieure à celle que nous donnaient les autres médications habituellement en usage.

Les enfants à qui nous avons donné du thymus soit en injections, soit le plus souvent par voie buccale, à la dose de 0 gr. 30 à 1 gr. 50 par jour en deux prises, ont grandi plus rapidement qu'avant l'institution de cette médication ou que d'autres mongoliens du même âge que nous n'avions pas soumis au même traitement.

Cette amélioration physique a semblé aller de pair dans un grand nombre de cas, avec des progrès intellectuels assez nets.

C'est là un point sur lequel nous reviendrons tout à l'heure.

c. — Action sur l'achondroplasie.

L'opothérapie thymique a fourni à MM. Lereboullet et Gournay et à nous-même de très beaux résultats dans deux cas d'achondroplasie qui ont été suivis l'un et l'autre pendant plusieurs mois.

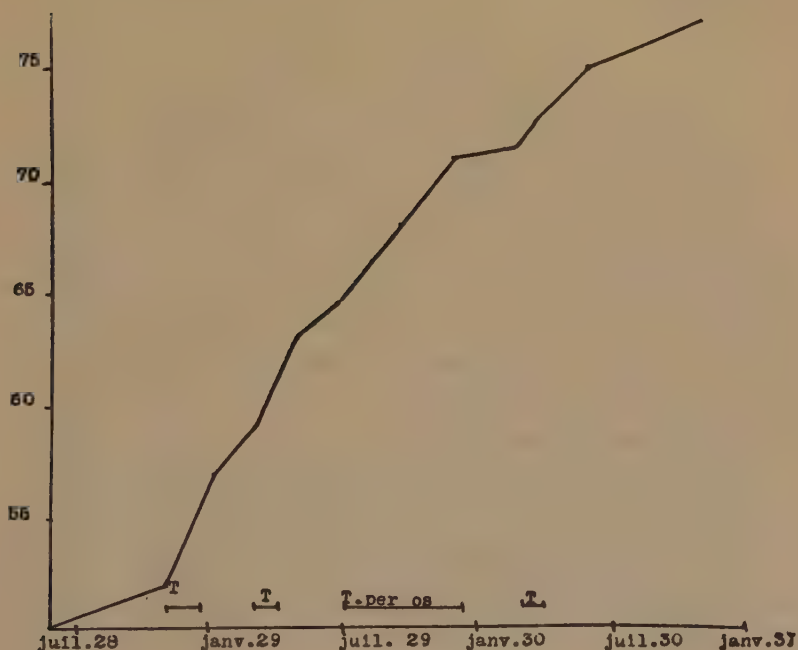


FIGURE 4

Action de l'opothérapie thymique sur la croissance d'une achondroplasique. L'influence des séries d'injections d'extraits thymiques (T) apparaît très nettement.

Le premier cas concernait une enfant achondroplasique héréditaire typique qui n'avait gagné dans les cinq premiers mois de son existence que 2 cm., sa

taille étant passée de 50 à 52 cm. C'est à ce moment qu'elle fut mise à l'opothérapie thymique à raison de 2 piqûres de 1 gr. par semaine. Elle commença alors à se développer très régulièrement, conservant toujours un retard de 5 cm. par rapport à la moyenne de son âge mais n'augmentant pas son retard. Au bout de 19 mois de traitement, elle avait grandi de 23 cm. et mesurait à l'âge de 2 ans 0 m. 75. C'est à ce moment que nous l'avons perdue de vue.

Le deuxième cas se rapportait également à une fillette achondroplasique typique, chez laquelle le traitement fut institué à l'âge de 3 ans alors qu'elle mesurait 0 m. 74 au lieu de 0 m. 85, moyenne de cet âge. En 8 mois cette enfant gagne 6 cm. et au moment où elle fut perdue de vue elle mesurait 0 m. 80. L'accroissement semblait porter surtout sur les bras et sur les cuisses qui sont les segments de beaucoup les plus touchés par l'achondroplasie.

Tels sont les deux faits qui ont été observés : nous ne les rapportons qu'à titre documentaire, car le traitement n'a pas été prolongé d'une façon suffisante pour donner des résultats permettant de prononcer le mot de guérison. Il y a néanmoins là une promesse d'avenir.

d. — Action sur la dentition.

Il était naturel de songer également à l'emploi de l'opothérapie thymique dans les troubles de la dentition, qu'il s'agisse d'un retard d'apparition des dents

de lait ou au contraire du défaut d'apparition de la seconde dentition, d'autant que les travaux récents des stomatologistes ont montré l'importance des facteurs endocriniens dans cette double évolution.

Nous avons donc essayé l'opothérapie thymique chez quatre de nos nourrissons qui, à l'âge de 8 ou 10 mois, ne présentaient encore aucune dent, et dans les quatre cas nous avons abouti à un échec complet : après deux séries de 10 injections quotidiennes d'extrait thymique, séparées l'une de l'autre par un intervalle de 15 jours, nous n'avions noté l'apparition ni même l'imminence d'aucune dent.

Cependant notre collègue Monnerot-Dumaine signale dans un récent travail le succès qu'il a obtenu par cette thérapeutique et il donne à l'appui de sa thèse trois observations : dans le premier cas, une enfant de 11 mois, atteinte d'hypotrophie pondérale et n'ayant à cette date encore aucune dent, a percé 7 dents en un peu moins de deux mois sous l'influence de l'opothérapie thymique. Dans les deux autres cas il a pu constater une poussée dentaire particulièrement importante (7 dents dans un cas et 6 dans l'autre) dans les semaines qui ont suivi le traitement thymique.

Ces faits sont encore trop peu nombreux pour emporter la conviction, et on sait d'autre part combien est irrégulière et capricieuse l'évolution dentaire du nourrisson. Il semble néanmoins que de nouvelles recherches s'imposent avant d'affirmer qu'il ne s'agissait que d'une simple coïncidence.

L'opothérapie thymique aurait également donné des résultats satisfaisants dans certains retards d'apparition de la seconde dentition. Nous avons eu connaissance de deux observations inédites (qui feront l'objet d'un travail ultérieur de Mlle Carré), où l'ingestion d'extrait thymique avait semblé faire tomber les dents de lait et apparaître les dents de remplacement, alors que plusieurs autres médications antérieures avaient abouti à un échec.

C'est encore un point qui mérite des recherches plus complètes et plus étendues.

e. — Conclusion.

Quelles indications peut-on tirer des quelques remarques précédentes sur l'emploi de l'opothérapie thymique dans les troubles de la croissance ?

Elle mérite d'être essayée toutes les fois que la taille d'un enfant est inférieure à la normale ou que son développement général est insuffisant, et comme il n'existe aucun signe qui permette de prévoir son efficacité, on se basera pour décider sa continuation sur les résultats obtenus lors des premiers essais du traitement.

C'est une question de bon sens que le clinicien pourra résoudre dans chaque cas particulier en s'appuyant sur la courbe de taille, la courbe de poids, l'aspect général de l'enfant.

Cette opothérapie thymique en pareil cas peut être employée seule, mais on peut aussi l'alterner avec d'autres médications et notamment avec l'opothérapie

thyroïdienne comme le recommande M. Lereboullet. Il y a là une association particulièrement intéressante car l'opothérapie thymique vient très heureusement combler les périodes de repos qu'il est indispensable de maintenir lors de l'administration d'extrait thyroïdien.

B. — Action sur le développement génital.

Le traitement des retards d'évolution génitale constitue une des indications les plus formelles de l'opothérapie thymique. Son emploi se justifie aussi bien dans les cryptorchidies et les atrophies testiculaires que dans les dysménorrhées et les aménorrhées. C'est là un des points où la règle de conduite est le mieux précisée.

1° APPAREIL GENITAL DE L'HOMME

Parmi les nombreux faits qui plaident en faveur de l'influence du thymus sur le développement de la glande génitale mâle, les expériences de MM. Camus et J.-J. Gournay ont une importance de premier plan. Elles laissent en effet espérer qu'il y avait peut-être dans l'opothérapie thymique un moyen de favoriser l'évolution pubertaire chez le jeune garçon et elles ont servi de base de départ aux recherches de MM. Lereboullet et J.-J. Gournay sur le traitement endocrinien de l'atrophie testiculaire.

Aux trois premiers cas qu'ils ont observés et qui

sont rapportés dans la thèse de Mandelstamm sont venus s'ajouter un grand nombre d'observations, et le nombre des enfants traités avec succès à la clinique Parrot dépasse maintenant la cinquantaine.

Des faits confirmatifs ont été publiés de divers côtés notamment par Parhon et Elias, Monnerot-Dumaine, Guy Laroche.

a. — Action sur la cryptorchidie.

L'opothérapie thymique peut être appliquée sans inconvénients à tous les cas de cryptorchidie : mais il ne faut pas s'attendre à des résultats toujours favorables, car il est bien évident que l'on ne saurait avoir la prétention de faire descendre sous l'influence des extraits thymiques des testicules immobilisés et fixés de telle manière que seule l'opération peut les libérer et les abaisser.

Il nous paraît donc absolument indispensable de diviser en plusieurs groupes les cas de cryptorchidie que nous avons traités, et de montrer les résultats que l'on peut raisonnablement attendre dans chaque cas pour ne pas s'exposer à de graves mécomptes.

Les cas de beaucoup les plus favorables sont évidemment ceux où le testicule peut être perçu soit à l'orifice externe, soit dans le trajet du canal inguinal et se révèle mobilisable au cours de l'examen.

On observe en pareil cas une action constante et rapide de l'opothérapie thymique et il suffit le plus souvent d'une seule série d'injections (12) de faibles

doses d'extrait thymique (2 ou au plus 3 gr. par injection) pour voir les testicules descendre au fond des bourses et y rester. Il est exceptionnel qu'il soit nécessaire de recourir à un traitement plus intense.

On peut évidemment, à propos de ces cas, discuter la valeur du traitement, car on sait qu'une évolution semblable peut se produire spontanément en dehors de tout traitement, surtout si l'enfant est au voisinage de la puberté. Mais nous avons pour première règle de ne jamais soumettre à ce traitement les testicules oscillants ou même ceux que l'on arrive à descendre jusqu'au fond des bourses : et ce sont ceux-là qui nous paraissent évoluer le plus spontanément dans un sens favorable. On peut en effet, d'après M. Ombrédanne, affirmer sans grands risques d'erreur qu'un testicule qu'il est péniblement possible d'amener au milieu du pubis ne descendra pas seul. D'autre part la constance des résultats obtenus, le délai qui s'écoule entre le moment où on commence l'extrait thymique et le moment où s'abaissent les testicules nous ont donné à penser qu'il ne s'agit pas d'une simple coïncidence et qu'il existe entre les deux phénomènes une relation de cause à effet.

L'indication de l'opothérapie thymique est donc dans ce premier cas formelle : elle doit être poursuivie jusqu'à obtention des résultats.

Un deuxième groupe de faits comprend les cas où l'on peut sentir le testicule, mais où celui-ci ne peut être mobilisé : il s'agit le plus souvent en pareils cas de testicules lombaires.

L'opothérapie thymique nous semble en pareil cas *formellement contre-indiquée* pour les raisons que nous exposons plus haut : il n'y a nulle chance de voir le testicule se libérer des adhérences qui le fixent et le maintiennent. La seule ligne de conduite possible en pareil cas est l'intervention chirurgicale.

Il est enfin un troisième groupe qui comprend tous les cas où le testicule ne peut être perçu au cours de l'examen physique, soit qu'il s'agisse de testicules inguinaux mous et atrophiques, soit qu'il s'agisse de testicules abdominaux.

L'opothérapie thymique nous a fourni en pareils cas des résultats très variables.

On peut encore observer chez certains malades la descente des testicules ; c'est malheureusement l'éventualité la plus rare. Il est en outre nécessaire en pareil cas d'avoir recours à un traitement intense et prolongé : la dose de 5 gr. par injection nous semble un minimum, et les séries doivent être répétées à court intervalle.

Il nous paraît intéressant de noter en outre que dans deux cas l'abaissement du testicule a été incomplet, pendant longtemps tout au moins. Dans les premiers cas, le testicule non perçu au cours du premier examen est descendu après plusieurs séries d'injections dans le canal inguinal, où on pouvait à partir de ce moment le sentir facilement. Il était resté pendant près de 4 mois dans cette situation et semblait ne plus devoir descendre lorsque, au moment où l'intervention

chirurgicale était envisagée, il gagna en quelques jours sa situation définitive dans le fond des bourses.

Dans le second cas nous n'avons jamais perçu le testicule mais l'enfant déclare spontanément ressentir pendant les périodes où il est soumis au traitement et dans les jours qui suivent une sensation pénible qu'il localise au canal inguinal et qu'il compare à celle que provoque la palpation de l'autre testicule.

Chez les autres malades nous n'avons pas observé la descente des testicules quelles que soient la durée et l'intensité du traitement.

Aucun symptôme ne permet de prévoir quelle sera en pareil cas l'évolution : il nous semble donc logique *d'instituer systématiquement en pareil cas l'opothérapie thymique. Si une amélioration des symptômes semble se manifester, on sera en droit de continuer jusqu'à l'obtention des résultats. Dans le cas contraire, elle ne devra pas être prolongée trop longtemps pour ne pas compromettre l'efficacité du traitement chirurgical.*

Telles sont les indications de l'opothérapie thymique dans l'ectopie testiculaire telles qu'elles semblent découler des constatations que nous avons faites après MM. Lereboullet et J.-J. Gournay. Mais il reste à préciser un dernier point : à quel âge convient-il de mettre en œuvre cette opothérapie ?

Les résultats les plus favorables semblent être obtenus chez les enfants au voisinage de la puberté : l'âge d'élection semble être celui de 9 ou 10 ans. Cependant si l'efficacité de l'opothérapie ne semble pas devoir être

certaine, il y aura avantage à commencer plus tôt l'opothérapie pour la poursuivre pendant un temps suffisamment long sans retarder l'intervention chirurgicale que l'on ne saurait différer au delà de l'âge de 8 à 10 ans. A partir de ce moment en effet les chances de succès sont beaucoup moindres.

b. — Action sur l'atrophie testiculaire.

Nous avons également soumis à l'opothérapie thyrique un certain nombre d'enfants chez qui les testicules étaient pour des raisons diverses mous et de petit volume.

Il s'agissait dans certains cas d'enfants venant de subir une intervention chirurgicale pour ectopie testiculaire bilatérale et chez lesquels les testicules, bien que mis en place, ne se développaient pas, restaient petits et de consistance molle.

Dans la moitié des cas environ nous avons vu ces testicules devenir plus gros, plus fermes, se rapprocher des testicules des enfants normaux du même âge.

Nous pouvons rapprocher de ces quelques cas l'observation d'un de nos petits malades chez lequel l'intervention rendue très délicate en raison de la petitesse des testicules réduits au volume d'un poids avait abouti à un échec presque complet en raison d'une suppuration qui avait détruit presque complètement un testicule et lésé fortement celui du côté opposé qui était réduit aux dimensions d'une lentille. L'opothérapie thyrique systématique, employée à fortes doses

et longtemps prolongée, n'a eu qu'une très faible action sur le développement du testicule qui a bien augmenté un peu de volume, mais dans des proportions très modérées. Mais elle semble avoir eu une action des plus nettes sur le développement ultérieur de l'enfant qui a continué de grandir d'une façon régulière et chez qui sont apparus au bout de quelque temps les caractères sexuels secondaires et l'ensemble des modifications dues à l'évolution pubertaire.

c. — Syndrome adiposo-génital.

Nous avons enfin traité systématiquement par l'opothérapie thymique une série de garçons offrant à des degrés variables le syndrome adiposo-génital avec ectopie testiculaire uni ou bilatérale, petitesse et mollesse des testicules, obésité relative et apathie et que nous désignons sous le nom d'obésité dystrophique de la période prépubère. Nous avons constaté en pareils cas de façon à peu près constante l'influence de l'opothérapie thymique sur la descente du testicule d'abord, sur son développement ensuite.

Il n'y a d'ailleurs là aucun phénomène particulier à noter.

L'opothérapie thymique agit en pareil cas comme dans les deux éventualités précédentes et reste soumise aux mêmes règles.

A peu près simultanément apparaît la transformation de l'état général avec diminution du poids et reprise de l'activité.

L'opothérapie a donc dans ce cas, comme il fallait d'ailleurs le prévoir, une action élective sur la descente et le développement du testicule et c'est par l'intermédiaire de ce dernier qu'elle semble influencer sur les autres éléments du syndrome.

d. — Puissance génitale.

Nos documents sur ce point particulier sont peu nombreux. C'est cependant dans ce cadre qu'il faut faire rentrer une observation de MM. Lereboullet et Gournay concernant un sujet ayant dépassé l'âge de la puberté et resté relativement infantile avec faible développement des organes génitaux et impuissance.

L'opothérapie thymique a amené chez lui le développement du pénis, l'apparition de la sensibilité testiculaire ; il a pu avoir quelques rapports sexuels après quelques semaines de médication.

Mais ces effets sont restés incomplets et les résultats n'ont été que transitoires, cependant ils ont toujours été identiques lors des reprises de l'opothérapie.

2° APPAREIL GENITAL DE LA FEMME

Les liens qui unissent le thymus et l'ovaire sont beaucoup moins évidents que les précédents. Ils ont été cependant mis en valeur par Ugo Soli dont les recherches ont été confirmées par Lucien et Parisot.

On était donc en droit d'espérer de l'opothérapie thymique quelques résultats dans le traitement des dysménorrhées et des aménorrhées. Ces espoirs ont

été réalisés, partiellement tout au moins, car les résultats sont ici beaucoup moins constants et d'interprétation plus difficile.

Nos observations sur ce point sont beaucoup moins nombreuses.

Nous avons cependant dans quelques cas obtenu des résultats assez nets.

Nous avons vu dans quelques cas apparaître pour la première fois les règles chez des jeunes filles de 14 à 15 ans soumises depuis un mois ou deux à l'opothérapie thymique, alors que d'autres thérapeutiques antérieures n'avaient donné aucun résultat.

De même MM. Lereboullet et Gournay ont vu revenir des règles ébauchées mais nettes à chaque mois chez une jeune femme atteinte d'aménorrhée à la suite des oreillons. Ils ont également observé une autre jeune femme aménorrhéique qui a vu ses règles devenir normales à la suite du traitement thymique. Chez elle est apparue ultérieurement une grossesse qui évolua normalement.

Certaines dysménorrhées sont justiciables également de l'opothérapie thymique : nous avons observé personnellement deux jeunes filles chez lesquelles les règles sont devenues plus régulières, plus abondantes et moins douloureuses à la suite de l'opothérapie thymique, alors que les médications antérieures étaient restées inefficaces.

Des faits analogues ont également été observés par MM. Lereboullet et Gournay qui estiment qu'en pareil cas l'opothérapie par voie buccale est susceptible de

donner des résultats intéressants, sans qu'il soit indispensable d'avoir recours aux injections.

Ces quelques faits sont encourageants : ils doivent en tous cas faire poursuivre de nouvelles recherches.

C. — Action sur la nutrition.

Nous avons déjà mentionné, à propos de l'action de l'opothérapie thymique sur la cryptorchidie et l'atrophie testiculaire des enfants atteints de *syndrome d'obésité dystrophique de la période prépubère*, l'apparition ultérieure de modifications de l'état général consistant surtout en reprise de l'activité physique et en disparition de l'obésité.

Ces faits ont été très nets chez plusieurs enfants que nous avons traités : nous avons vu le poids diminuer régulièrement et l'enfant perdre son aspect efféminé tandis que nous poursuivions le traitement thymique.

Un amaigrissement du même ordre a pu être constaté chez les fillettes au moment de l'augmentation et de l'apparition des règles : MM. Lereboullet et Gournay en ont rapporté plusieurs exemples et la chute de poids atteignit en pareil cas 3 à 4 kgs en moins de 3 mois.

Cette perte de poids souvent importante, puisqu'elle atteignait dans un de nos cas 10 kgs, était due uniquement à la diminution des réserves adipeuses, car les sujets que nous avons suivis ne présentaient aucun signe d'amaigrissement pathologique et restaient de

beaux enfants vigoureux, bien musclés, vifs et enjoués.

C'est à ce propos d'ailleurs qu'il nous a été donné de constater la supériorité de la voie parentérale sur la voie digestive chez des enfants à qui nous administrons l'extrait thymique alternativement par l'une et l'autre d'entre elles. Tandis que la diminution de poids était constante et régulière toutes les fois que l'enfant recevait l'extrait thymique en injection, elle devenait à peu près nulle pendant les phases intercalaires où l'enfant était uniquement soumis à une médication buccale. Il nous est de même arrivé de constater à ce moment, dans quelques cas, une légère reprise de poids, qui cédait d'ailleurs dès que l'extrait thymique était à nouveau administré par voie sous-cutanée.

L'opothérapie thymique nous a également donné des résultats intéressants, mais malheureusement incomplets, dans un cas d'*obésité avec dysménorrhée* apparue depuis 7 ans chez une femme de 35 ans. Cette malade pesait, au moment où nous l'avons vue pour la première fois, 110 kgs. Ses règles avaient pratiquement disparu depuis plusieurs années : c'est à peine si elle voyait survenir tous les 5 à 6 mois quelques gouttes de sang. Son métabolisme de base était normal, mais l'interférométrie montrait un dysfonctionnement du thymus et des ovaires.

Nous avons pu, sous l'influence d'un régime sévère, faire descendre le poids de 110 à 100 kgs en un peu moins d'un mois ; mais nous ne pûmes obtenir une

chute de poids plus importante, et pendant 3 semaines le poids resta stationnaire à 100 kgs.

C'est alors que nous instituâmes chez elle l'opothérapie thymique, sous forme d'une injection quotidienne d'Endothymusine, dosée à 5 gr. : sans changer aucunement son régime, en moins d'une semaine nous vîmes survenir un amaigrissement de 3 kgs et le poids passer de 100 à 97 kgs. A ce moment apparurent en outre pour la première fois depuis 4 ou 5 ans des règles franches ayant duré 3 jours et d'abondance notable.

Malheureusement la malade quitta à ce moment l'hôpital se jugeant assez améliorée et nous l'avons perdue de vue. Cette observation, pour incomplète qu'elle soit, nous semble tout de même digne d'être retenue et nous nous proposons d'avoir ultérieurement recours dans des cas analogues à l'opothérapie thymique qui peut constituer un traitement utile de certaines obésités.

L'amaigrissement est-il le fait, dans ces différentes éventualités, de l'opothérapie thymique ou bien est-il la conséquence du développement génital ? C'est un point qui nous paraît particulièrement difficile à élucider puisque les deux phénomènes vont ordinairement de pair.

Il semble bien que dans la majorité des cas le début de l'amaigrissement soit postérieur aux améliorations que l'on peut constater au niveau de l'appareil génital, mais ce n'est pas là un fait absolu. D'autre part cet intervalle est trop bref pour permettre de penser

que l'influence testiculaire ait eu déjà le temps de se manifester, à moins d'admettre l'existence de modifications histo-physiologiques très précoces, survenant dès les premiers jours du traitement thymique et susceptibles de faire sentir leur action avant toute modification cliniquement appréciable du testicule ou de l'ovaire. Il n'est malheureusement aucun argument actuellement susceptible de donner une confirmation même partielle de cette hypothèse.

Si cet amaigrissement est le fait de l'opothérapie thymique elle-même, il ne semble pas que son action se fasse sentir par une augmentation des échanges, puisque, au cours du traitement thymique, le métabolisme de base descend d'abord au-dessous de la normale pour revenir ensuite très lentement à ses chiffres primitifs. Ce n'est que chez les hypothyroïdiens que l'opothérapie thymique peut provoquer une légère élévation du métabolisme basal comme nous l'avons montré avec M. Henri Martin, et nous n'avons pas remarqué que ces sujets maigrissent, sous l'influence de cette thérapeutique, plus que les autres.

Il nous paraît nécessaire, avant de terminer l'étude de l'opothérapie thymique dans les troubles de la nutrition, de rappeler les tentatives déjà anciennes de traitement de l'*athrepsie* par les extraits de thymus en ingestion. Stopato, Blondel, Mlle Feldzer auraient eu, en pareil cas, des résultats intéressants se traduisant surtout par un relèvement de la courbe pondérale. Cependant l'action du thymus serait surtout évi-

dente lorsqu'on associe l'extrait thyroïdien comme l'ont fait Hutinel, Lucien, Parisot et Richard, Maillet et bien d'autres.

Il semble bien qu'il se soit agi là de tentatives sans lendemain.

D. — Action sur le développement intellectuel.

Nous avons longuement employé, à la suite de MM. Lereboullet et Gournay, l'opothérapie thymique dans les dystrophies infantiles les plus diverses, mongolisme, encéphalopathies infantiles.

Notre idée première était d'agir avant tout sur le développement physique de ces enfants, et nous avons exposé dans un paragraphe antérieur les résultats que nous avons obtenus en pareil cas.

Mais nous avons été rapidement surpris de constater en même temps que ces progrès du développement physique une amélioration des troubles intellectuels présentés par les petits malades ainsi traités. Ces résultats cependant n'ont rien de surprenant puisque l'ablation du thymus s'accompagne dans nombre de cas d'apathie et de troubles intellectuels comme le fait a été constaté par de nombreux auteurs chez l'animal et par Bircher chez l'homme.

Mais il est bien difficile de préciser l'importance de cette amélioration. La méthode de Binet et Simon fournirait évidemment des résultats précis. Mais en raison des difficultés qui entravent sa généralisation dans

une consultation hospitalière, nous n'avons pu l'appliquer qu'à un très petit nombre de sujets.

Les renseignements très précieux qu'elle nous a donnés sont encore trop peu nombreux pour que nous puissions en tenir actuellement compte, et nous nous proposons de revenir ultérieurement sur ce point dès que nous aurons amassé des documents valables en nombre suffisant.

Mais nous pouvons donner dès maintenant une impression d'ensemble, basée non pas uniquement sur des phénomènes subjectifs, mais sur quelques constatations objectives faites par nous-même en écartant de propos délibérés les renseignements fournis par la famille. Les principaux points que nous recherchions étaient l'acquisition de mots d'usage courant, l'aptitude à exécuter un ordre, l'apparition des manifestations de propreté, l'emploi de quelques objets d'usage habituel, tels qu'une cuiller ou un verre.

En revoyant à quelque intervalle plusieurs de nos petits malades ainsi traités, nous avons constaté sans aucun doute possible une amélioration des manifestations intellectuelles plus rapide qu'avec les autres thérapeutiques jusqu'alors en usage. Cependant les progrès réalisés sont encore trop loin du but pour qu'on puisse en tenir compte.

Des constatations analogues ont été parallèlement aux nôtres faites par M. G. Blechmann et il semble qu'il y ait dans cette opothérapie une promesse d'avenir surtout si on l'associe comme nous l'avons déjà signalé à l'opothérapie thyroïdienne.

E. — Action sur certaines dermatoses.

Nous avons remarqué chez un enfant que nous traitions par l'opothérapie thymique pour une ectopie testiculaire une amélioration considérable d'un *psoriasis* ancien et rebelle dont il était atteint. Il était frappant de voir chez lui les éléments psoriasiques diminuer et même disparaître dès les premiers jours du traitement thymique pour réapparaître dès que la série d'injections était terminée. La répétition du même fait au cours de plusieurs séries successives nous a donné à penser qu'il ne s'agissait peut-être pas d'une simple coïncidence, mais qu'il y avait entre les deux phénomènes un rapport de causalité.

Quelques observations analogues ont été rapportées par différents auteurs, par Gros en particulier, qui fait de l'opothérapie thymique un traitement de base du psoriasis. Mais le nombre des cas de psoriasis dans lesquels cette médication a abouti à un échec est sans doute infiniment plus grand : pour notre part, nous avons essayé dans 5 autres cas de psoriasis de l'enfant cette même thérapeutique sans aucun résultat appréciable.

Il ne faut pas oublier d'autre part que la poussée de psoriasis guérit sous l'influence des agents thérapeutiques les plus divers, voire même spontanément, et ce fait doit inciter à une prudente réserve avant de conclure à l'efficacité de l'opothérapie thymique dans le traitement du psoriasis.

Beaucoup plus intéressante à notre avis fut la remarquable guérison d'un cas de *sclérodémie* que nous avons traitée par l'opothérapie thymique dans le service de notre Maître le Docteur Jean Hallé.

Il s'agissait d'une fillette de 9 ans 1/2 atteinte de sclérodémie généralisée à évolution progressive ; elle était déjà traitée depuis de longs mois par différents procédés sans aucun résultat et venait d'avoir, quand nous avons commencé l'opothérapie thymique, une série d'ionisations salicylées qui n'avaient pas entravé l'évolution des accidents cutanés.

Trois séries d'injections tri-hebdomadaires d'extrait thymique à 3 puis à 5 gr. par injection avaient déjà amené une amélioration des lésions telle que cette enfant, presque impotente et confinée au lit, put rentrer dans sa famille et partir en vacances. Pendant son séjour à la campagne, le médecin qui la soignait lui fit chaque jour pendant près de deux mois une injection de 5 gr. d'extrait thymique, et nous eûmes la surprise de constater à son retour dans le service une rétrocession très nette de la sclérodémie. Il ne restait plus que quelques îlots disséminés à la nuque et à la face postérieure des avant-bras et au bras gauche : partout ailleurs la peau avait repris sa souplesse, les mouvements étaient devenus à nouveau possibles et les muscles étaient en voie de régénération.

Il était curieux de noter par ailleurs que nous n'avons obtenu chez cette enfant aucune autre action sur le développement statural. Elle avait grandi pendant ce temps d'une façon normale sans présenter

cette poussée de croissance que nous avons observée chez nombre d'enfants.

Nous avons revu cette enfant à un an de distance : l'amélioration s'est maintenue ; dans l'intervalle, elle a eu un traitement thymique modéré, fait de 3 séries d'injections aux doses et aux intervalles habituels.

Cette observation n'est encore qu'un fait isolé : néanmoins devant les résultats si décevants et les échecs habituels en pareil cas, il semble qu'il y ait là un espoir, certes encore bien léger, de pouvoir améliorer dans l'avenir le pronostic de cette redoutable affection.

F. — Action dans la tuberculose.

Nous signalerons enfin que Grøenen a vu dans l'opothérapie thymique associée à la récalcification un mode de traitement de la tuberculose pulmonaire.

Certaines de ses conclusions nous paraissent difficilement admissibles : en particulier quand il établit un rapport entre l'involution du thymus et le nombre des décès par tuberculose.

Cette involution ne saurait être que la conséquence de la cachexie plus ou moins prononcée qu'entraîne la tuberculose et non sa cause. Il s'agit uniquement d'une de ces involutions accidentelles dont nous avons montré la fréquence.

Mais le thymus peut être considéré d'autre part comme un facteur de la fixation du calcium dans

l'économie, ainsi qu'il résulte des travaux de Bory et de Ugo Soli.

C'est à ce titre uniquement que l'opothérapie thymique pourrait être considérée comme un adjuvant de la médication calcique qui reste un des traitements fondamentaux de la tuberculose pulmonaire.

G. — Conclusion.

Il résulte de l'ensemble des faits que nous venons d'exposer que l'opothérapie thymique est une médication active qui a déjà fait ses preuves mais dont l'étude est encore à poursuivre. Il ne faut pas compter avec elle à des résultats brillants et d'apparition rapide : elle doit être au contraire poursuivie sans relâche, pendant un laps de temps souvent fort long, jusqu'à l'obtention des résultats désirés. Bien souvent l'apparition précoce d'une amélioration encouragera à persévérer dans la voie ainsi ouverte.

Il est certain que ses résultats les plus beaux et les plus nets sont ceux qu'on obtient sur l'évolution de l'appareil génital mâle ou femelle, surtout pendant la période prépubertaire.

Mais nous avons vu qu'elle est également justifiée chez les enfants plus jeunes, notamment au cours de certaines dystrophies et qu'elle a peut-être également chez l'adulte certaines indications qui se dégageront ultérieurement.

CINQUIÈME PARTIE

OBSERVATIONS - DOCUMENTS

OBSERVATIONS

Obs. I. — Ectopie testiculaire droite.

C... Jacques est vu à l'âge de 8 ans le 30 octobre 1931 : pour insuffisance de développement statural et pondéral.

Mais on constate en même temps que seul le testicule gauche est en place dans la bourse correspondante ; le testicule droit est à l'anneau inguinal externe et ne peut être abaissé dans les bourses. Le réflexe crémastérien n'existe d'aucun des deux côtés.

Depuis cette date jusqu'au mois d'avril 1933, l'état local ne subit aucune modification appréciable : on constate seulement l'apparition du réflexe crémastérien du côté gauche et peut-être une sensibilité plus marquée du testicule de ce même côté.

Le 23 avril 1933, le testicule gauche est en situation normale mais paraît petit et de consistance molle ; le testicule droit est perçu au niveau de l'orifice inguinal externe. On peut à grand'peine l'abaisser de 1 ou 2 cm. ; il remonte aussitôt ; il est petit, mou et absolument insensible à la pression. Le réflexe crémastérien n'existe pas de ce côté.

On prescrit alors une série de 12 injections d'endothermine à 3 gr. : les piqûres ne sont faites que très irrégulièrement et la série n'est terminée qu'au début du mois de juin.

Cependant le 9 juin, on constate une modification de l'aspect de l'enfant, il a grandi de 2 cm. en 6 semaines, alors que dans les 3 mois précédents il n'avait pris que 1 cm. 1/2 environ.

Le testicule gauche est normal.

Le testicule droit est plus volumineux et plus sensible à la pression, il est mobilisable et peut être aisément descendu au fond des bourses mais il ne peut encore y être maintenu et remonte aussitôt.

La famille estime ce résultat suffisant et refuse de continuer le traitement.

Obs. II. — Ectopie testiculaire gauche.

M... Georges est examiné pour la première fois à l'âge de 9 ans le 9 janvier 1930 ; c'est un enfant de bel aspect dans les antécédents duquel on ne relève aucune manifestation pathologique.

A l'examen on constate que la verge et les bourses sont d'aspect normal pour un enfant de cet âge.

Le testicule droit est en place au fond de la bourse, sa consistance et son volume sont normaux, le réflexe crémasterien existe de ce côté.

Le testicule gauche n'est pas perçu.

Il existe également un certain degré d'embonpoint localisé à l'abdomen : celui-ci est saillant en avant ; le pannicule adipeux est épais.

Le reste de l'examen ne fournit aucun renseignement.

L'enfant reçoit entre le 9 janvier et le début de février 1930, 4 séries de 10 injections d'extrait perthymique Carrion ; il n'est pas examiné à nouveau pendant ce laps de temps.

Au mois de juillet, l'aspect de l'enfant est resté le même, il y a toujours un certain degré d'obésité et le facies paraît arrondi.

Le testicule gauche n'est toujours pas perceptible.

On prescrit une cinquième série d'injections d'extrait perthymique qui est faite pendant les vacances.

Le 2 octobre 1930, on constate pour la première fois la présence du testicule gauche dans la bourse ; il est de volume et de consistance comparables à ceux du côté droit ; le réflexe crémasterien existe du côté gauche comme du côté droit.

L'enfant est revu au mois de janvier 1931 : les deux testicules sont normaux.

On ne peut trouver entre eux aucune différence.

Obs. III. — *Ectopie testiculaire droite. Poussée de croissance.*

Robert Fr... est vu à l'âge de 11 ans pour une ectopie testiculaire droite. Le testicule est bien développé et est accessible à la palpation à l'orifice interne du canal inguinal. La verge et les bourses sont bien développées. Il existe quelques poils pubiens ; le reste de l'examen est absolument négatif.

Il reçoit chaque jour, du 2 juin au 2 septembre 1931, deux cachets de poudre de thymus qui n'amènent aucun changement dans son état. Le 22 octobre, on fait une série de 6 injections d'endothymusine à 1 gr.

Après cette première série d'injections, la famille dit que l'enfant a beaucoup grandi. Nous le mesurons le 3 décembre 1931 : il mesure 1 m. 36.

On commence le même jour une série de 12 injections tri-hebdomadaires d'endothymusine à 2 gr. Celle-ci est terminée à la fin du mois, mais nous ne revoyons l'enfant que le 2 février mesurant 1 m. 38 ; il a donc pris 2 cm. en 2 mois.

Le traitement est temporairement suspendu ; le 24 avril 1932, l'enfant mesure 1 m. 39 et n'a gagné que 1 cm. en 3 mois.

On fait une troisième série d'endothymusine à 3 gr. dans les mêmes conditions, et le 1^{er} juin l'enfant mesure 1 m. 42, ayant gagné 3 cm. en 2 mois.

En outre, on sent pour la première fois son testicule engagé dans le canal inguinal. Mais quelques jours plus tard, l'enfant étant revu pour une autre raison, on constate qu'il a repris sa place habituelle à l'orifice inguinal interne.

L'enfant part en vacances et à son retour, le 6 octobre, alors qu'il n'a eu aucun traitement, il mesure 1 m. 43. On commence à nouveau une série d'endothymusine, et pendant les mois d'octobre, novembre et décembre, on fait régulièrement 10 injections chaque mois.

Le 8 décembre, la taille est de 1 m. 47. On sent encore le testicule dans le trajet inguinal sous forme d'une petite tumeur de consistance molle, sensible à la pression. L'enfant nous dit constater la présence de cette « glande » toutes les fois qu'on lui fait du traitement.

Le 13 février 1933, on commence une nouvelle série d'in-

jections d'endothymusine à 3 gr.; l'enfant mesure à ce moment 1 m. 48. Après la dixième injection, on constate la présence du testicule dans la bourse. Il est de volume normal, sensible à la pression. Le réflexe crémasterien existe de ce côté.

Obs. IV. — Ectopie testiculaire bilatérale.

D... Joseph, âgé de 7 ans 1/2, est en traitement à la clinique Parrot pour hérédosyphilis, avec réactions de Wassermann et de Hecht positives dans le sang.

Au cours de l'examen on a constaté une ectopie testiculaire bilatérale.

Le testicule droit est perceptible à l'orifice inguinal externe, son volume et sa consistance paraissent normaux.

Le testicule gauche n'est pas perceptible.

L'enfant reçoit alors du 20 janvier au 27 février 1931, en même temps qu'une série de sulfarsénol, 10 injections d'extraît perthymique à 1 gr. à raison de 2 injections par semaine.

Le 27 mars 1931, on constate que les testicules sont tous deux dans les bourses, mais sont encore oscillants. Leur volume et leur consistance sont normaux.

Le réflexe crémasterien existe.

L'enfant reçoit quatre nouvelles injections d'extraît perthymique mais est perdu de vue à partir de ce moment.

Obs. V. — Ectopie testiculaire bilatérale.

Pierre Cl... est un enfant de 5 ans 1/2, de belle apparence, dans le passé duquel on note exclusivement l'existence de végétations adénoïdes qui ont été opérées.

Mais il présente une ectopie testiculaire bilatérale avec petitesse de la verge et aspect infantile des bourses; aucun des deux testicules ne peut être perçu.

Le reste de l'examen est absolument négatif.

Devant l'impossibilité de faire à cet enfant des injections sous-cutanées d'extraît thymique, on se résout à lui donner chaque jour par la bouche pendant 2 mois 1 gr. de poudre de thymus d'animal jeune.

Le 22 janvier 1931, le scrotum s'est légèrement modifié mais reste encore de dimensions restreintes ; le testicule droit est dans la bourse, le testicule gauche n'est pas perceptible.

Pendant plus de 2 ans l'enfant ne reçoit plus de traitement et le 15 juin 1933, il est toujours dans le même état : seul le testicule droit est dans la bourse ; le testicule gauche est perceptible dans le canal inguinal au-dessus de l'anneau crural ; il ne peut être abaissé dans la bourse.

En outre l'enfant a une morphologie féminine assez développée avec un facies arrondi, des hanches larges, des seins développés. On fait pendant les mois de juillet et d'août deux séries de 10 injections d'extrait thymique : le 10 décembre, on constate la présence dans les bourses des deux testicules.

Obs. VI. — Ectopie testiculaire bilatérale.

C... Jean nous est amené à l'âge de 11 ans pour une ectopie testiculaire bilatérale, le 5 janvier 1933.

Le testicule droit est palpable dans la bourse et est de volume normal, mais il est oscillant et remonte fréquemment à l'orifice externe du canal inguinal.

Le testicule gauche n'est perçu ni dans la bourse, ni dans le canal inguinal, ni dans l'abdomen.

La verge est petite.

Il n'y a ni poil pubien, ni axillaire.

Le reste de l'examen ne fournit aucun autre renseignement : signalons cependant que l'enfant est plutôt apathique.

On fait une série de 12 injections d'endothymusine à 3 gr. à raison de 3 injections par semaine.

Le 9 mars on ne constate aucune amélioration des organes génitaux, mais on note la présence de quelques poils axillaires et pubiens.

La mère nous dit en outre que l'enfant a beaucoup grandi après la première série de piqûres, mais la taille n'ayant pas été notée lors du premier examen, il ne nous est pas possible de vérifier ses dires.

On fait dans les mêmes conditions une nouvelle série d'injections d'endothymusine, mais cette fois à la dose de 5 gr. par injection.

Le 1^{er} juin, on constate que les deux testicules sont dans les bourses : le testicule droit est bien descendu et ne remonte plus jamais à l'anneau ; le testicule gauche est encore oscillant.

Les poils axillaires sont plus fournis qu'à l'examen précédent.

On décide, devant les résultats obtenus, de cesser à partir de ce moment tout traitement.

Obs. VII. — Ectopie testiculaire bilatérale

L'enfant R... Jean est vu à la clinique Parrot le 25 novembre 1932 à l'âge de 6 ans 1/2 ; il est atteint d'ectopie testiculaire bilatérale et de troubles du caractère. Un traitement thyroïdien poursuivi chez lui antérieurement pendant 2 ans n'a donné aucun résultat.

A l'examen, la verge et le penis sont assez bien développés ; on ne sent aucun des deux testicules.

L'enfant est par ailleurs absolument normal ; il n'y a chez lui aucun stigmate d'hérédosyphilis.

On commence immédiatement l'opothérapie thymique.

Le 11 mai 1933, on sent le testicule droit, petit et mou, au milieu du canal inguinal ; le testicule gauche est oscillant et descend par moments dans la bourse.

On fait une deuxième série d'injections d'extrait thymique.

Le 15 juin 1933, on constate de nouveaux progrès dans la descente des testicules ; mais le testicule droit n'est pas abaissable dans la bourse.

Le traitement est interrompu pendant les vacances et le 26 septembre on ne constate aucune modification par rapport à l'examen précédent. En outre l'enfant a engraisé de 3 kgs environ et son pannicule adipeux abdominal paraît très développé.

On fait une troisième série d'injections d'extrait thymique.

Le 10 novembre 1933, le testicule gauche est en place au fond de la bourse, encore petit et mou ; le testicule droit est à la racine des bourses, très inférieur également au volume à la normale.

La verge et les bourses sont normales.

Le traitement se poursuit actuellement pour lutter contre l'atrophie testiculaire.

Obs. VIII. — Testicules oscillants.

Jean Br..., âgé de 11 ans, est amené à la consultation le 25 mai 1932 parce que « ses testicules ne restent pas au fond des bourses ».

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents.

On constate en l'examinant que les deux testicules sont perceptibles à l'orifice superficiel du canal inguinal externe ; ils peuvent avec quelque difficulté être abaissés jusqu'au fond des bourses mais remontent aussitôt. Leur volume et leur consistance semblent être normaux.

Il n'existe aucun autre signe pathologique, à l'exception d'une carie dentaire.

L'enfant reçoit une série de 12 injections tri-hebdomadaires d'endothymusine à 5 gr.

Le 6 juillet on constate que les testicules sont au fond des bourses et y restent ; le réflexe crémastérien existe des deux côtés.

A partir de ce moment, l'enfant ne reçoit plus aucun traitement.

Il est revu le 27 janvier 1933 : ses organes génitaux externes paraissent absolument normaux et on constate l'apparition des premiers poils pubiens.

Obs. IX. — Ectopie testiculaire unilatérale droite avec atrophie testiculaire bilatérale.

J... Jean, âgé de 10 ans et ne présentant dans ses antécédents rien qui soit digne d'être noté, est amené à la consultation le 19 avril 1932 pour une ectopie testiculaire droite.

Le testicule droit, de volume inférieur à celui d'un petit pois, est perceptible à l'origine externe du canal inguinal ; il est de consistance molle et absolument insensible au toucher.

Le testicule gauche, du volume d'un gros pois et de consistance molle, est en place au fond de la bourse.

La verge est normale.

L'enfant reçoit du 12 avril au 31 mars 1932 une série de 15 injections tri-hebdomadaires d'extrait perthymique Carrion.

Ce traitement n'amène aucun changement de son état. Mais il a été trop peu prolongé pour qu'il soit possible d'avoir une opinion définitive sur son efficacité.

Obs. X. — *Ectopie testiculaire droite opérée. Atrophie testiculaire.*

L... Henri, âgé de 7 ans, a été opéré par le Docteur Veau d'une ectopie testiculaire droite : la glande a été abaissée et fixée dans la bourse, mais elle ne se développe pas après l'intervention et reste d'un volume inférieur à celui d'un petit pois.

Le testicule gauche est par contre absolument normal comme volume et comme consistance. Il est en place au fond de la bourse.

Le reste de l'examen est complètement négatif.

On prescrit une série de 12 injections d'extrait perthymique Carrion qui n'amène aucune amélioration : le 16 avril et le 22 juin, le testicule droit est toujours aussi petit.

L'enfant reçoit à ce moment une nouvelle série de 12 injections tri-hebdomadaires d'extrait perthymique Carrion.

Le 28 juillet, on note pour la première fois une augmentation de volume du testicule qui a le volume d'un gros pois, et qui est légèrement sensible à la pression.

Le testicule gauche est normal et le réflexe crémastérien existe de ce côté.

Le 19 novembre, l'état de l'enfant ne s'est pas modifié : on prescrit une troisième série d'injections d'extrait perthymique, sous forme d'endothymusine à 5 gr. cette fois.

Le 24 décembre, on constate que le testicule a encore augmenté de volume et est maintenant nettement perceptible à la palpation.

Cette amélioration se poursuivait encore au mois d'avril 1933.

Obs. XI. — *Ectopie testiculaire bilatérale. Double orchidopexie. Atrophie testiculaire.*

B... Jean est adressé à la consultation du service par le Docteur Martin parce que ses testicules restent atrophiques après abaissement chirurgical.

L'intervention remonte à 4 mois déjà et a été pratiquée à l'hôpital Saint-Louis, les deux testicules étaient petits et fixés par des adhérences dans la région lombaire. Ils furent libérés et descendus dans les bourses suivant la technique habituellement en usage.

Mais après l'intervention, les testicules n'augmentèrent pas de volume ; on constate en même temps que l'enfant cessa de grandir et de se développer.

Lorsque nous examinons cet enfant le 2 février 1933, nous constatons qu'il mesure 1 m. 30 et pèse 26 kgs 800.

Le scrotum a conservé son aspect infantile : les testicules sont perçus à la palpation, ils sont petits, du volume d'un gros pois, et complètement insensibles.

Le réflexe crémasterien n'existe pas.

La verge est petite.

Il n'existe ni poils pubiens ni poils axillaires.

L'enfant reçoit 12 injections sous-cutanées d'endothermuse à 2 grammes, à raison de 3 injections par semaine.

2 mars 1933.

Dès la fin de la première série de piqûres, on constate une amélioration notable de l'état de ce petit malade.

Il a grandi en un mois de 2 cm. et mesure 1 m. 32 pour un poids de 26 kgs 600, et cette poussée de croissance a d'autant plus surpris son entourage que depuis plusieurs mois sa taille était stationnaire.

Ses testicules ont augmenté de volume, mais pas encore dans de grandes proportions. Enfin son caractère s'est également modifié : il est devenu plus gai et moins apathique que les mois précédents.

On prescrit une nouvelle série d'endothymusine aux mêmes doses et aux mêmes intervalles que la série précédente.

Le 18 mai, l'enfant mesure 1 m. 33 et pèse 26 kgs 450 : il a donc gagné 1 cm. et perdu 150 grammes.

Ses testicules ont un peu augmenté de volume et atteignent celui d'une grosse fève ; ils sont toujours insensibles à la palpation ; le réflexe crémasterien n'existe pas.

On continue l'opothérapie thymique, mais cette fois par voie buccale : deux cachets de 0 gr. 50 de poudre de thymus d'animal jeune par jour.

Le 11 juillet, on constate une nouvelle augmentation de volume des testicules qui deviennent en outre sensibles à la palpation ; leur consistance tend également à devenir plus ferme.

Le réflexe crémasterien fait toujours défaut.

Par contre, la croissance n'a fait aucun progrès, l'enfant mesure toujours 1 m. 33 comme 2 mois auparavant et il a repris 150 gr., pesant maintenant 26 kgs 600.

On décide alors d'avoir à nouveau recours à l'opothérapie thymique par voie parentérale et on prescrit une troisième série d'injections d'endothymusine. Mais l'enfant est perdu de vue à ce moment et ne revient plus à la consultation ni à la clinique Parrot, ni dans le service du Docteur Martin.

Obs. XII. — Ectopie testiculaire. Arrêt de croissance.

B... Jean, âgé de 4 ans, est amené à la consultation au mois de novembre 1932 pour ectopie testiculaire bilatérale et arrêt de croissance.

C'est un premier enfant, né à terme et ayant eu jusqu'au mois de juin 1932 une croissance absolument normale : mais depuis ce moment il a cessé complètement de grandir. Aucun antécédent pathologique n'explique cet arrêt de croissance ; il a seulement été opéré l'année précédente des végétations et d'une hypertrophie amygdalienne.

Sa taille, lors du premier examen, est de 0 m. 98 ; il pèse 15 kgs 05.

Les bourses sont petites et ont l'aspect infantile ; les testicules ne sont pas perçus.

On prescrit une série de 12 injections tri-hebdomadaires d'endothymusine à 3 grammes : cette série est terminée au début du mois de décembre.

Le 17 décembre, l'enfant mesure 1 m. et pèse 15 kgs 880. Mais on ne note aucune modification de ses organes génitaux.

Devant la difficulté qu'éprouvent les parents à faire pratiquer les injections d'endothymusine, on essaie de substituer l'opothérapie thymique *per os* à l'opothérapie par voie parentérale: l'enfant prend régulièrement pendant 20 jours par mois deux cachets de 0 gr. 50 de thymus.

Le 4 février 1933, l'enfant vient à nouveau consulter et on constate qu'il n'a fait aucun progrès depuis le mois de décembre : il mesure toujours 1 m. et pèse 16 kgs.

On ne note également aucune modification de ses organes génitaux.

L'enfant est à ce moment perdu de vue jusqu'au mois de juin 1933 : dans l'intervalle, il a été atteint de bronchite à plusieurs reprises et a eu une otite.

Il mesure 1 m. et n'a pas grandi depuis le mois de décembre 1932.

Mais on sent le testicule gauche à l'orifice superficiel du canal inguinal : il semble être de volume normal ; le testicule droit est un peu plus haut situé dans le canal, semblant être plus proche de l'orifice profond que de l'orifice superficiel.

On prescrit une nouvelle série d'injections d'extrait perthymique.

Obs. XIII. — *Ectopie testiculaire bilatérale. Echec de l'opothérapie thymique.*

Maurice S..., âgé de 2 ans 1/2, est vu pour la première fois à la Clinique Parrot durant l'année 1928, pour ectopie testiculaire bilatérale : devant le jeune âge de l'enfant, on décide de ne faire aucun traitement.

Il revient au mois de mai 1931. Dans l'intervalle, le testicule droit a été abaissé chirurgicalement et fixé dans la bourse gauche. Il est bien développé et de consistance normale pour l'âge de l'enfant.

Le testicule gauche est perçu dans le canal inguinal : il est petit et mou, presque insensible à la pression.

La verge et le sternum sont normaux.

On fait à l'enfant une série de 12 injections d'extrait thy-mique à un gramme par ampoule.

Le 4 juillet 1931, on sent très nettement le testicule gauche à l'anneau inguinal externe; son volume et sa consistance ne se sont pas modifiés depuis le dernier examen.

Le testicule droit est bien développé et est toujours en place dans la bourse gauche.

Devant ce succès relatif, la famille ne ramène plus l'enfant jusqu'au mois de juillet 1932 ; dans l'intervalle, il ne reçoit aucun traitement.

A cette date, au cours d'un nouvel examen, on ne peut plus sentir le testicule gauche. Devant cette régression des résultats, on reprend immédiatement l'extrait thymique à plus fortes doses, et l'enfant reçoit dans le courant des mois de juillet et d'octobre deux séries de 12 injections d'extrait thy-mique à 5 grammes.

Mais l'enfant est encore perdu de vue jusqu'au mois de juin 1933 : on perçoit à ce moment le testicule gauche à la racine des bourses. Il est petit et très mou.

Mais en même temps on note un commencement d'obésité, malgré la présence d'un testicule bien développé au fond des bourses.

C'est là un fait qu'il paraît important de noter, car il est peu fréquent.

Obs. XIV. — Atrophie testiculaire post-opératoire.

Robert S..., âgé de 13 ans, a été opéré il y a quelques mois d'une ectopie testiculaire bilatérale: après intervention, les deux testicules sont restés petits et ne manifestent aucune tendance à se développer. En outre il n'apparaît aucun signe de puberté.

Le 27 février 1931, on constate en l'examinant qu'il est un enfant de belle apparence, chez lequel on trouve uniquement quelques signes de retard de développement génital.

La verge est petite, les bourses peu développées.

Le testicule droit est perceptible, de la grosseur d'une noisette; il est mou, insensible à la pression.

Le testicule gauche est remonté à l'anneau inguinal. Il est réduit au volume d'une lentille.

Il n'y a aucun poil pubien ni axillaire.

L'enfant reçoit 24 injections consécutives d'endothymusine à 2 gr.

Le 11 *mai*, le testicule droit est augmenté de volume et paraît plus sensible à la pression. Le testicule gauche reste petit et en ectopie.

Au mois d'*octobre* 1931, après une nouvelle série d'injections d'endothymusine, on constate que le testicule droit a encore un peu augmenté de volume. On perçoit en outre très nettement le testicule gauche dans la bourse correspondante : il a augmenté de volume et est sensible à la palpation.

Quelques poils pubiens sont apparus.

En *mai* 1932, les deux testicules sont du volume d'une petite noix; ils sont sensibles à la pression.

Le réflexe crémasterien existe des deux côtés.

Les poils pubiens sont plus nombreux.

On fait une quatrième série d'injections d'endothymusine.

Au mois de *novembre* 1932, on constate une nouvelle amélioration, la verge se développe; les testicules sont du volume d'une noix.

Il y a quelques poils axillaires.

L'enfant est revu un an plus tard. Il est absolument normal au point de vue génital.

Obs. XV. — Obésité pré-pubertaire.

Roger C... est examiné pour la première fois le 28 janvier 1932. C'est un garçon de 11 1/2, fils unique, qui est bien portant mais présente un certain degré d'obésité et d'apathie.

A l'examen, on constate un certain degré d'embonpoint portant presque exclusivement sur la face et le tronc, atteignant également la racine des membres mais respectant les mains et les pieds. Les seins sont volumineux, le pannicule adi-

peux abdominal est épais; le facies est joufflu et a l'aspect féminin. Les sourcils sont clairsemés surtout dans leur partie externe.

De plus, l'enfant est très apathique, il est lent dans ses mouvements, reste volontiers immobile à ne rien faire, il parle peu. Son travail laisse beaucoup à désirer; il est cependant intelligent et il semble que seule sa paresse est responsable de son retard scolaire. Il se plaint enfin d'être fatigué au moindre effort.

Les testicules sont dans les bourses, mais sont petits, de consistance molle; la verge et le scrotum ont un aspect normal.

Il n'y a aucun signe de myxœdème, la peau est lisse et fine, les cheveux longs et fins, non cassants.

On ne trouve aucun stigmate d'hérédosyphilis; la réaction de Wassermann est négative.

Signalons enfin que l'enfant est assez gros mangeur.

Sans rien modifier de son régime alimentaire, on lui prescrit une série de 18 injections tri-hebdomadaires d'extrait perthymique qui sont faites du 5 février au 20 mars 1932.

Le 21 mars 1932, on constate que l'enfant est plus vif et plus éveillé; son poids est passé de 48 kgs 400 à 43 kgs 600; il a donc perdu en moins de 2 mois près de 5 kgs. Le pannicule adipeux est toujours épais et le facies n'est pas modifié.

Le 18 mai 1932, il ne pèse plus que 42 kgs 500, sans qu'on ait fait dans l'intervalle de nouveau traitement. Ses testicules paraissent avoir augmenté de volume.

On fait une nouvelle série d'injections d'extrait thymique sous forme cette fois d'endothymusine à 3 gr., l'enfant reçoit 18 injections jusqu'au 15 juillet sans qu'on observe de nouvelle diminution de poids. Mais pendant toute cette période l'enfant a mangé plus que normalement.

Le 15 juillet, il pèse 43 kgs 100; ses testicules sont plus gros qu'au mois de mars, le réflexe crémasterien commence à s'ébaucher.

On fait du 18 au 27 juillet une série de 6 injections d'endothymusine à 5 grammes, mais le traitement est ensuite interrompu pendant toute la durée des vacances.

Le 8 novembre, il pèse 47 kgs et a donc repris près de 4 kilogs depuis le mois de juillet ; il travaille mieux et est plus vif. Mais ses testicules sont encore de volume insuffisant.

On fait une nouvelle série de 12 injections d'endothymsine à 5 grammes, qui est terminée dans les premiers jours de décembre.

Le 12 décembre 1932, on constate une amélioration nette du volume des testicules qui ont pris également une consistance normale.

Le réflexe crémasterien est très net des deux côtés. Enfin l'enfant est plus vif et travaille mieux.

Il n'a pas engraisé et ne pèse que 47 kgs 100.

Le 10 mars 1933, on constate une grosse amélioration de son aspect extérieur : il a perdu son aspect féminin, le pannicule adipeux a diminué, il est plus musclé et très éveillé. Il y a en somme une amélioration notable.

Obs. XVI. — Obésité pré-pubertaire. Testicules oscillants.

Kn... Pierre, âgé de 10 ans 1/2, est amené à la consultation le 11 décembre 1930 pour obésité et retard intellectuel.

Antécédents héréditaires et collatéraux. — Mère et une sœur atteintes de tuberculose pulmonaire.

Une autre sœur est morte de broncho-pneumonie.

Antécédents personnels. — Troisième enfant, né à terme, pesant 4 kgs à sa naissance.

Accouchement normal.

Nourri au sein pendant 20 mois.

Maladies d'enfance banales ; rougeoles, oreillons.

Ses parents ont remarqué depuis plusieurs années que son intelligence était lente, il comprend difficilement ce qu'on lui dit, en outre il retient très mal le peu qu'il a compris et est dans l'impossibilité complète d'exécuter correctement un ordre, même simple.

Il est en outre très paresseux, ne cherche à faire aucun effort.

Le début de ces symptômes est impossible à préciser, il semble qu'ils existent depuis longtemps déjà au moment où la famille commence à s'en inquiéter.

A l'examen, on est d'emblée frappé par l'existence d'un certain degré d'embonpoint. La face est arrondie en pleine lune, le thorax est volumineux, les seins particulièrement développés, l'abdomen est proéminent; les membres sont gros à l'exception des mains et des pieds qui sont normaux.

On constate partout l'existence d'un épais pannicule adipeux.

Le poids est de 41 kgs pour une taille de 1 m. 32.

Les organes génitaux sont encore peu développés. Les testicules sont petits et de consistance ferme, presque complètement insensibles à la pression. Ils sont oscillants et ne restent pas au fond des bourses.

La verge est petite.

Le réflexe crémastérien ne peut être recherché en raison de l'ascension spontanée des testicules.

Il n'y a aucune ébauche de poils pubiens ou axillaires.

Il n'existe aucun signe permettant de suspecter une lésion hypophysaire, il n'y a pas de polyurie et l'examen de l'œil pratiqué par M. Dollfuss est absolument normal.

On ne trouve pas davantage d'insuffisance thyroïdienne, la peau est souple et non infiltrée, les cheveux souples. Le métabolisme basal est voisin de la normale (— 0,97 %).

Signalons enfin l'absence de tout stigmate d'hérédo-syphilis, la rate n'est pas perceptible; il n'y a aucun signe dentaire; le Wassermann est négatif dans le sang.

L'enfant reçoit dix injections d'extrait perthymique Carrión à 2 cc., à raison d'une injection tous les deux jours.

27 février 1931.

L'enfant a maigri et ne pèse plus que 40 kgs.

Il est plus vif, moins apathique qu'auparavant. Son travail est également meilleur.

On fait une deuxième série d'injections d'extrait perthymique.

14 avril 1931.

Les testicules sont en place et restent dans le fond des bourses; ils n'ont pas augmenté de volume et sont toujours insensibles à la pression. Le poids reste stationnaire à 40 kgs.

9 juin 1931.

L'enfant est revu après une interruption de traitement de 3 mois. On note l'apparition de quelques poils pubiens, mais il n'y a aucune modification des testicules.

L'enfant reçoit une troisième série d'injections d'extrait perthymique terminée le 28 juillet.

20 octobre 1931.

Il existe des modifications notables de l'état des testicules ils sont nettement augmentés de volume et deviennent sensibles à la pression. On constate pour la première fois nettement le réflexe crémasterien.

L'obésité a diminué et le pannicule adipeux n'est plus aussi épais; le poids est remonté au bout de 6 mois à 41 kilogs.

Il n'y a par contre aucun progrès intellectuel.

On commence à ce moment une quatrième série d'injections d'extrait perthymique qui est poursuivie jusqu'au 20 novembre 1931.

L'enfant est à ce moment perdu de vue jusqu'au mois de janvier 1933.

On constate à ce moment une amélioration très nette de son état : son obésité a disparu, il est vigoureux et bien musclé, vif dans ses mouvements, le retard intellectuel paraît moins accusé; enfin ses testicules ont le volume et la sensibilité d'un enfant de son âge.

En résumé : obésité pré-pubertaire avec testicules oscillants chez un enfant de 10 ans. Aucune étiologie précise. Amélioration rapide par l'extrait perthymique.

Obs. XVII. — *Obésité pré-pubertaire avec ectopie bilatérale.*

J... Max, âgé de 8 ans 1/2, est amené à la Clinique Parrot le 26 février 1931, pour un retard de développement psychique et une ectopie testiculaire bilatérale.

On peut signaler dans ses antécédents la rougeole à 2 ans 1/2, une varicelle à l'âge de 4 ans, des bronchites répétées chaque hiver.

C'est un enfant paresseux et somnolent qui paraît peu intelligent, sans avoir cependant un retard intellectuel évident.

Les testicules ne sont pas dans les bourses, mais sont ce-

pendant perceptibles à l'orifice inguinal et facilement abaissables surtout du côté droit. Ils sont petits, de consistance dure.

La verge est courte et le scrotum peu développé.

Il existe un certain degré d'obésité avec pannicule adipeux très développé, surtout au niveau du thorax et de l'abdomen. L'enfant est d'ailleurs très gros mangeur.

On ne trouve aucun signe d'atteinte thyroïdienne ou hypophysaire.

Les autres organes sont normaux: le poids est de 35 kgs 100.

On prescrit 10 injections tri-hebdomadaires d'extrait perthymique à 1 gramme; cette série est terminée le 30 mars 1931.

31 mars 1931.

L'enfant a légèrement maigri, quoique n'ayant suivi aucun régime alimentaire: il ne pèse plus que 34 kgs 600; le pannicule adipeux abdominal paraît moins épais.

Les testicules sont oscillants; ils sont petits et peu sensibles.

Le réflexe crémastérien n'existe pas.

La détermination de l'âge mental de l'enfant faite quelques jours plus tard avec les tests de Binet et Simon montre un âge mental de 9 ans 3/12, alors que l'âge réel est de 8 ans 9/12. Il n'y a donc aucun retard intellectuel.

L'enfant reçoit du 5 mai au 9 juin une nouvelle série de 10 injections d'extrait perthymique à 1 gr.

12 juin 1933.

L'enfant n'a pas engraisé depuis 5 mois et ne pèse que 34 kgs 700, malgré son extrême voracité.

Il est plus vif dans ses mouvements et moins apathique.

Ses deux testicules restent maintenant au fond des bourses et ne remontent plus qu'exceptionnellement.

On cesse le traitement par voie parentérale et on prescrit une médication iodée et thymique par la bouche.

5 octobre 1931.

Depuis la cessation de l'extrait perthymique et bien que son régime n'ait été modifié en aucune façon, l'enfant a engraisé et pèse 37 kgs 650.

Les testicules sont dans les bourses ; seul le testicule gauche remonte parfois à l'orifice inguinal externe ; le réflexe crémasterien est ébauché du côté droit.

19 avril 1932.

L'enfant n'a suivi aucun traitement depuis 6 mois et continue d'engraisser régulièrement ; il pèse 39 kgs 400.

3 janvier 1933.

L'obésité persiste toujours, malgré une restriction alimentaire, l'enfant pèse 41 kgs 130.

Les testicules sont en place, il existe quelques poils pubiens, mais pas de poils axillaires.

L'enfant reçoit du 6 au 13 janvier six injections d'endothymusine à 3 grammes.

19 septembre 1933.

L'aspect de l'enfant est beaucoup plus satisfaisant. Son obésité a diminué à la suite des injections d'endothymusine et le pannicule adipeux reste très modéré.

Les testicules sont en place au moment de l'examen ; seul le testicule gauche remonterait parfois à l'anneau, très rarement d'ailleurs. Ils sont de volume et de consistance normaux.

Les poils pubiens sont très développés pour l'âge de l'enfant.

Il est intéressant de noter dans cette observation la réapparition de l'obésité dès que furent cessées les injections d'extrait perthymique malgré la continuation du traitement par voie buccale ; de même le poids a cessé de s'accroître ou même a diminué dès la reprise du traitement thymique par voie sous-cutanée.

Obs. XVIII. — *Obésité pré-pubertaire. Ectopie testiculaire bilatérale.*

Fau... Albert est amené à la consultation le 7 mars 1931 à l'âge de 10 ans, pour obésité et ectopie testiculaire bilatérale.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires ou personnels.

On est frappé d'emblée par l'embonpoint de l'enfant qui pèse 40 kgs 100 pour une taille de 1 m. 34. L'adiposité domine dans la région mammaire et à la paroi abdominale qui est recouverte d'un épais pannicule adipeux ; la racine des cuisses et les bras sont également infiltrés de graisse. L'extrémité distale des membres supérieurs et inférieurs ainsi que la face sont, par contre, absolument normaux.

Le scrotum est peu volumineux et a encore l'aspect infantile ; les deux testicules sont absents des bourses ; le testicule droit est perceptible à l'orifice interne du canal inguinal, le testicule gauche n'est pas perçu au cours de l'examen.

La verge est petite.

Il y a quelques poils pubiens très clairsemés mais aucun poil axillaire.

Signalons encore l'existence d'une cyphose cervico-dorsale et d'une hernie ombilicale.

Les autres viscères sont normaux ; la rate n'est pas perceptible, il n'y a aucune anomalie dentaire.

L'examen des yeux ne révèle ni hémianopsie ni diplopie.

Le volume des urines est normal.

Il n'y a aucun stigmate clinique ni sérologique d'hérédosyphilis.

On prescrit à l'enfant une série de 16 injections d'endothymusine à 2 grammes par ampoule, à raison de 3 injections par semaine.

L'enfant est revu seulement le 25 avril 1932, après être resté un an sans traitement à la suite de cette série d'injections d'endothymusine.

L'obésité est considérable et a fait de gros progrès depuis l'examen précédent. Le poids est de 48 kgs 200.

Mais les deux testicules sont descendus et perceptibles dans les bourses : ils sont de taille très inférieure à la normale, de consistance molle et presque insensibles à la pression.

On prescrit un traitement complexe :

Une série de 12 injections tri-hebdomadaires d'endothymusine à 5 gr. par injection de l'extrait thyroïdien à petites doses (1 à 3 centigrammes), dix jours par mois.

Du dicaliode les jours intercalaires.

Le 23 août 1932, on constate une amélioration très nette : le poids n'est plus que de 39 kgs 750.

Les testicules sont de volume presque normal, mais sont encore très mous à la palpation et peu sensibles.

Le réflexe crémastérien n'est qu'ébauché.

L'enfant reçoit du 23 août au 23 septembre une nouvelle série d'injections d'endothymusine à 5 grammes, sans autre médication associée. Il maigrit encore de 500 grammes pendant ce laps de temps.

L'amélioration se poursuit encore pendant les mois suivants et le 27 décembre 1932, il ne pèse plus que 38 kgs 225 : il a donc perdu 10 kgs en 8 mois.

On ne trouve plus à cette date aucun signe d'adiposité : l'enfant est même plutôt maigre.

Les deux testicules sont bien en place dans les bourses et ne remontent plus ; leur consistance est plus ferme que les mois précédents ; leur sensibilité est devenue normale.

La verge est normale d'aspect.

Le réflexe crémastérien est net.

Les poils pubiens sont plus nombreux.

Le 18 avril 1932, un an après la reprise du traitement, on constate que les testicules sont absolument normaux pour l'âge de l'enfant. Le poids a un peu augmenté et est de 42 kgs 375, mais cette reprise de poids ne s'accompagne d'aucune manifestation nouvelle d'adiposité.

Les poils pubiens sont nombreux et touffus ; les poils axillaires commencent à apparaître.

Il s'agit en résumé d'une obésité prépubertaire avec ectopie testiculaire bilatérale : dans une première phase, l'opothérapie thymique a fait descendre les testicules ectopiés, mais la cessation prématurée du traitement n'a pas permis d'obtenir la guérison de l'obésité. Celle-ci a été obtenue dans une seconde phase par l'association de l'opothérapie thymique avec l'opothérapie thyroïdienne et un traitement iodé.

Obs. XIX. — *Mongolisme. Ectopie testiculaire bilatérale.*

M... Marcel est un petit mongolien absolument typique.

Il est examiné pour la première fois à l'âge de 3 ans le 22 octobre 1928.

On note à ce moment : « Facies de mongolien absolument typique, langue scrotale, ne marche pas encore. Caractère doux et affectueux. »

Peau sèche et rugueuse, non infiltrée.

Aucun signe de myxœdème.

Ectopie testiculaire bilatérale ; les testicules semblent être à l'orifice interne du canal inguinal.

L'enfant est suivi régulièrement jusqu'au mois d'octobre 1930 et pendant toute cette période il n'a fait presque aucun progrès.

A l'âge de 5 ans, il fait à peine quelques pas et son vocabulaire se réduit à très peu de mots ; les testicules ne sont pas descendus.

Au mois de novembre 1931, son état est toujours stationnaire, en outre on est frappé par son retard de développement statural qui devient très manifeste.

C'est à ce moment qu'on prescrit pour la première fois l'opothérapie thymique : du mois de novembre 1931 au mois de février 1932, l'enfant reçoit deux séries de 12 injections sous-cutanées d'endothymusine à 2 grammes.

Le 13 février 1932, on constate une amélioration manifeste : l'enfant est plus vif, joue mieux, s'intéresse davantage à tout ce qui l'entoure. Il a grandi de plusieurs centimètres au dire de la mère, mais son état d'indocilité ne permet pas de le mesurer de façon satisfaisante.

Enfin les deux testicules sont perceptibles à l'orifice externe du canal inguinal et sont abaissables jusqu'au fond des bourses.

Durant l'année 1932, l'enfant reçoit régulièrement tous les trois mois une série de 12 injections d'Endothymusine à 2 gr.

Le 21 avril 1933, on est frappé par de nouveaux progrès somatiques et intellectuels : l'enfant a grandi, est plus vif, comprend mieux ce qu'on lui dit et a enrichi notablement son vocabulaire.

Mais surtout ses testicules se sont développés : ils ont acquis un volume presque normal ; ils sont sensibles à la pression.

Enfin ils sont descendus au fond des bourses et y restent d'une façon à peu près continuelle, ce n'est qu'exceptionnellement qu'ils remontent à l'orifice externe du canal inguinal. Le réflexe crémastérien existe des deux côtés.

Obs. XX. — *Mongolisme. Ectopie testiculaire bilatérale.*

M... Guy, âgé de 5 ans 1/2, est examiné pour la première fois à la clinique Parrot le 14 décembre 1923.

On constate au cours de cet examen des signes évidents de mongolisme : le facies a l'aspect caractéristique de cette affection ; la langue est augmentée de volume. L'enfant n'a marché qu'à 18 mois et a été également très en retard pour parler, sa voix est presque rauque.

Il a un retard intellectuel manifeste.

Enfin les deux testicules sont en ectopie et ne peuvent être perçus.

On prescrit à l'enfant une série d'injections d'extrait perthymique qui est faite dans le courant des mois de janvier et février 1932.

Le 28 mai 1930 on constate une amélioration de l'état général : l'enfant a grandi et a pris du poids ; il est plus attentif, parle mieux, s'intéresse davantage à ce qui l'entoure.

Mais on ne trouve aucune modification des organes génitaux qui ne sont toujours pas perçus.

Il faut noter que l'enfant aurait fait après la quatrième ou cinquième injection perthymique une éruption de type urticaire qui aurait persisté quelques jours et aurait réapparu après une injection ultérieure.

On prescrit néanmoins une nouvelle série d'injections d'extrait perthymique, mais l'enfant ne revient plus à la consultation depuis ce moment.

Obs. XXI. — *Mongolisme. Retard de développement.*

L... Raymond est un petit mongolien de 3 ans 1/2, chez lequel on trouve au cours du premier examen, le 20 octobre 1928, tous les signes de cette affection.

Il a un faciès mongolien typique avec les yeux bridés, l'épicanthys, la déformation du nez en selle, les oreilles rabattues, la langue est augmentée de volume, la lèvre inférieure est épaisse et éversée.

Il marche depuis très peu de temps.

Il serait déjà, au dire de la mère, en voie d'amélioration, car il commence à dire quelques mots et est devenu propre depuis quelques semaines. Il commence à obéir et à se rendre parfaitement compte du danger ; enfin il est affectueux, de caractère doux et tranquille.

Mais son développement est manifestement insuffisant et il est notablement plus petit que la moyenne des enfants de son âge : on note un retard de croissance de 3 cm.

On prescrit un traitement de longue durée à base de gardénal, des frictions mercurielles et d'opothérapie thymique par voie parentérale.

Le 9 mars 1929, on constate que l'enfant va bien et on continue le même traitement.

Le 12 octobre 1929, l'enfant paraît très amélioré : il parle mieux et marche correctement ; en outre il a partiellement rattrapé son retard de croissance et n'a plus qu'un centimètre de moins que la moyenne de son âge.

Cette amélioration se poursuit encore l'année suivante, toujours sous l'influence de la même thérapeutique.

Le 20 décembre 1930, on constate pour la première fois une amélioration intellectuelle notable : l'enfant commence à lire et à écrire. Mais il est toujours instable, distrait et inattentif.

Il semble que le faciès commence à perdre ses caractères typiques : les yeux paraissent être moins bridés.

Le 10 juillet 1931, l'amélioration est encore plus nette, l'enfant parle correctement, sait presque lire et écrire.

Mais surtout son développement somatique s'est poursuivi

de façon très satisfaisante : il a grandi très régulièrement sans avoir pu combler cependant le retard qu'il conservait toujours.

Obs. XXII. — Mongolisme.

Raymond T... est un petit mongolien typique soigné à la clinique Parrot depuis plusieurs années et dont l'état restait assez stationnaire.

Il n'y a chez lui aucun signe de spécificité ; son Wassermann est négatif ; le traitement spécifique pas plus que l'extrait thyroïdien n'ont amené d'amélioration.

Au mois de *novembre* 1929, nous notons :

Facies mongolien typique avec épicanthus et nez écrasé, abdomen proéminent.

Stigmates de rachitisme avec chapelet costal.

Pas d'ectopie testiculaire.

Un test de Binet pratiqué vers cette date montre un retard intellectuel de 18 mois : âge mental, 5 ans ; âge réel, 6 ans 1/2.

L'opothérapie thymique par voie buccale est ajoutée aux deux médications précédentes.

Au mois d'*avril* 1930, on constate une légère amélioration de son état contrôlée par un second test qui montre un âge mental de 6 ans pour un âge réel de 7 ans : il y aurait donc un gain de 6 mois.

Mais à ce moment apparaissent des troubles de caractère : l'enfant devient méchant, désobéissant, à tel point que l'on envisage son placement dans un établissement spécial.

On cesse à ce moment l'opothérapie thymique, car la famille attribue à l'influence de cette dernière les troubles du caractère.

Au mois de *novembre* 1930, on constate effectivement une amélioration des troubles psychiques. Mais les progrès intellectuels n'ont pas été si brillants que pendant la période précédente et l'enfant n'a gagné que 2 mois environ pendant cette période.

Il a été perdu de vue à ce moment.

Obs. XXIII. — Achondroplasie.

Jacqueline R..., née le 1^{er} juin 1928, présentait dès sa naissance des stigmates d'achondroplasie : quoique mesurant 0 m. 50, pesant 3.200 gr., elle était disproportionnée avec une tête volumineuse, un tronc allongé et des membres courts.

Sa grand'mère paternelle, son père et une sœur de celui-ci sont également achondroplasiques. On ne retrouve rien d'autre dans ses antécédents.

Le 2 novembre 1928, au moment où elle est examinée pour la première fois à la Clinique Parrot, elle ne mesure que 0 m. 52 et n'a donc pris que 2 cm. en 5 mois.

Son aspect est à ce moment typique : la tête est volumineuse et mesure 0 m. 44 de tour ; le nez est écrasé.

Les membres supérieurs sont courts et ne dépassent pas la crête iliaque ; les trois doigts du milieu de la main sont égaux.

Les membres inférieurs sont également courts et disproportionnés, la cuisse étant nettement plus courte que la jambe.

Il n'y a aucun signe d'hérédo-syphilis ; le Wassermann est négatif. La calcémie est de 106 mmgr. ; la phosphatémie de 44 mmgr.

On institue immédiatement l'opothérapie thymique ; l'enfant reçoit 12 injections d'extrait perthymique qui sont terminées le 27 novembre.

A cette date elle mesure 54 cm. et on suspend le traitement pendant un mois ; le 22 décembre elle mesure 57 cm.

La famille suspend le traitement malgré nos conseils, et nous ne revoyons l'enfant qu'au mois de mars 1929 ; elle mesure à ce moment 59 cm.

On fait une deuxième série de 12 injections d'extrait perthymique. Immédiatement on constate une nouvelle poussée de croissance et la taille est de 63 cm. le 2 mai 1929.

Le 20 juin, l'enfant mesure 65 cm. 5. Dans l'impossibilité de continuer les piqûres, on a recours à l'opothérapie par voie buccale et pendant 6 mois l'enfant prend chaque jour deux cachets de poudre de thymus. Sa croissance se poursuit régulièrement : elle mesure 0 m. 68 le 19 septembre,

0 m. 69 le 17 octobre, 0 m. 71 le 12 décembre. On constate pour la première fois à ce moment que la main dépasse franchement la crête iliaque.

Le traitement est interrompu une seconde fois pendant 3 mois : le 1^{er} mars 1930, la taille n'est que de 71 cm. 5 ; on peut à ce moment faire une nouvelle série d'injections d'extrait perthymique : le 15 mars l'enfant mesure 72 cm. 5 et le 7 juin 75 cm.

Elle a à ce moment la coqueluche et nous ne la revoyons qu'au mois de novembre 1930 : elle mesure à cette date 0 m. 77.

L'enfant a été perdue de vue à ce moment.

Il faut donc noter dans ce cas l'influence très nette de l'opothérapie sur la croissance puisqu'il n'y avait aucun accroissement de taille pendant les périodes intercalaires, alors que l'enfant grandissait toutes les fois qu'elle était sous l'influence de l'opothérapie.

L'accroissement a porté en outre sur les parties achondroplasiées, puisque la main a fini par dépasser la crête iliaque et que le membre inférieur s'allongeait également.

Obs. XXIV. — *Infantilisme type Lorrain.*

J... René est amené à la consultation à l'âge de 13 ans, le 23 décembre 1930, pour un retard de développement physique et intellectuel.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires.

Antécédents personnels : Né à terme, pesant 3 kgs. Nourri au lait de vache.

Bronchopneumonie à 14 mois. Varicelle à 9 ans. Scarlatine à 12 ans.

On constate à l'examen une hypotrophie staturale et pondérale des plus nettes : l'enfant ne mesure que 1 m. 27 et pèse 24 kgs 450. Il a un aspect malingre et chétif mais est cependant bien proportionné ; il faut cependant noter l'existence d'une scoliose dorsale et de *scapulae alatae* bilatérales.

Les organes génitaux sont peu développés et ont gardé l'aspect infantile ; la verge est petite, les testicules petits, fermes et oscillants. Il n'y a ni poils pubiens, ni poils axillaires.

Il existe une polymicroadénopathie généralisée.

Les autres organes sont normaux.

Enfin l'âge mental de l'enfant est déterminé par les tests de Binet et Simon et n'est que de 9 ans pour un âge réel de 13 ans.

L'enfant reçoit du 24 décembre au 30 janvier 1931 une série de 12 injections d'extrait perthymique Carrion de 2 cc. à raison de 3 injections par semaine ; les jours intercalaires, il prend par la bouche une petite dose d'extrait orchitique.

10 mars 1931 : On ne constate aucune amélioration dans l'état de l'enfant et on fait dans les mêmes conditions une deuxième série d'extrait perthymique.

28 avril 1931 : Les testicules sont descendus dans les bourses et ne remontent plus au dire des parents ; les bourses ont perdu leur aspect infantile, la verge est mieux développée.

René J... est envoyé à Rougemont du 7 juillet au 8 septembre 1932 et pendant ce séjour de 14 mois son poids reste stationnaire et sa taille ne s'accroît que de 5 cm. 1/2.

Les testicules sont en place mais encore insuffisamment développés.

La scoliose persiste toujours.

L'enfant est revu aux Enfants Assistés le 14 octobre 1932 ; on lui fait une nouvelle série d'injections d'extrait perthymique qui amènent une légère amélioration et il grandit de 1 cm. 1/2 en un mois ; ses testicules semblent un peu plus volumineux.

Cependant les résultats du traitement ne peuvent être considérés dans ce cas comme très favorables.

Obs. XXV. — Encéphalopathie infantile par traumatisme obstétrical.

L'enfant M... Janine est amenée à la clinique Parrot le 12 avril 1932 parce qu'à l'âge de 3 ans elle ne parle pas et ne marche pas.

C'est une fille unique née à terme en état de mort apparente à la suite d'une application de forceps ; elle n'a pu être rani-

mée que très difficilement. On n'a pas fait à ce moment de ponction lombaire.

Cette enfant a semblé se développer normalement pendant les premiers mois ; elle a été nourrie au lait Nestlé d'abord, au lait de vache ensuite sans incidents.

Mais elle n'a percé sa première dent qu'à 14 mois ; les dents suivantes sont apparues rapidement dans la suite, elles sont actuellement toutes sorties.

Elle ne marche pas ; elle ne peut même pas se tenir debout ni assise ; la préhension des objets est difficile ; la moindre tentative d'examen déclenche une crise de contracture généralisée avec attitude athétoïde des mains.

Les réflexes tendineux sont vifs ; le signe de Babinski existe des deux côtés.

Elle ne parle pas et émet par instants seulement des cris inarticulés ; elle semble cependant comprendre quelques mots.

Il n'y a aucun signe d'hérédo-syphilis. Le Wassermann de l'enfant, de celui de ses parents est complètement négatif.

L'enfant reçoit dès ce moment chaque jour 0 gr. 50 de poudre de thymus en ingestion, et comme cette thérapeutique ne semble donner aucun résultat, on lui fait à partir du 14 juin une série de 10 injections d'extrait thymique.

Le 4 octobre 1932, il semble qu'une légère amélioration commence à se manifester : on prescrit alors une deuxième série d'injections qui est terminée le 15 novembre.

A cette date l'amélioration est manifeste : l'enfant a grandi et pris du poids, mais surtout elle est moins athétoïde et se laisse examiner, on ne constate aucune régression des signes neurologiques antérieurement constatés.

Mais le développement intellectuel a progressé, l'enfant s'intéresse au monde extérieur, cherche à saisir des objets, comprend mieux ce qu'on lui dit.

Durant le courant du mois de février 1933, elle reçoit une troisième série d'injections d'extrait perthymique, et le 25 avril, on peut constater que l'enfant se tient assise sans aucun secours, elle essaie de mettre le pied à terre et fait quelques efforts pour marcher. La préhension est meilleure et l'enfant

saisit tout ce qui est à portée de sa main. Elle répète enfin quelques syllabes et sait demander à manger et à boire.

Il n'y a toujours aucune modification des réflexes ni du signe de Babinski.

Obs. XXVI. — Encéphalopathie infantile.

Emilienne D..., âgée de 13 ans, est vue le 28 janvier 1933 parce qu'elle n'est pas encore réglée et qu'elle est en retard au point de vue intelligence sur les enfants de son âge.

Elle est née à terme et a toujours paru une belle enfant ; il n'y a rien à signaler dans ses antécédents sauf le fait que sa mère a eu une grossesse troublée. De plus, 10 autres enfants issus de la même souche 4 plus âgés et 6 plus jeunes) sont absolument normaux.

Elle n'a commencé à parler qu'à 3 ans, et à 7 ans son âge mental, déterminé par la méthode de Binet et Simon, n'était que de 4 ans. A la suite de cette constatation elle a eu un traitement thyroïdien, poursuivi pendant 4 ans, sans aucun résultat ; devant cet échec, ses parents ne l'ont plus fait soigner pendant les deux dernières années.

En l'examinant on est frappé par son aspect mongoloïde : elle est brachycéphale avec un front bombé ; la base du nez est élargie, les lèvres infiltrées, il y a cependant peu de épicanthus.

La peau est sèche, rêche, légèrement infiltrée ; le système pileux est peu développé.

Le ventre est gros, il existe une circulation thoracique collatérale, on note enfin de l'acrocyanose et du levedo.

L'examen psychique montre une arriération des plus nettes : c'est une enfant douce et tranquille, très musicienne, comprenant mal les ordres qu'on lui donne, parlant à peine ; son âge mental est de 5 ans et 2 mois.

Enfin elle n'est pas réglée et ne présente aucun caractère sexuel secondaire.

Cette enfant reçoit une série de 10 injections d'extrait perthymique durant les mois de mars et avril 1933 ; le 15 avril apparaissent pour la première fois des règles d'abondance sa-

tisfaisante et d'une durée de 3 jours ; elles apparaissent à nouveau le 25 mai après la troisième injection d'une deuxième série.

On ne note pendant ce laps de temps aucune amélioration de son état psychique, mais on conseille à la famille la continuation du traitement.

Obs. XXVII. — *Ectopie testiculaire. Dilatation des bronches. Arriération mentale chez un hérédosyphilitique.*

Marcel T... est un petit hérédosyphilitique certain, à Wassermann positif, chez qui existent des malformations complexes :

Une dilatation des bronches confirmée par la radiographie des poumons après injection intra-trachéale de lipiodol et dont nous ne nous occuperons pas ici ;

Une ectopie testiculaire bilatérale avec verge petite et scrotum mal développé. Le testicule droit n'est pas perçu ; le testicule gauche, petit et mou, semble être à l'orifice profond du canal inguinal ;

Une arriération mentale très nette : un test, pratiqué à ce moment, montre un âge mental de 5 ans et 2 mois pour un âge réel de 10 ans 1/2.

Au mois d'octobre 1932, alors que l'enfant est âgé de 10 ans et 8 mois, on institue un double traitement par le sulfarsénol et l'extrait thymique.

En mai 1933, on constate que le testicule gauche est au milieu du canal inguinal et est facilement perçu à l'examen ; le testicule droit est à la racine de la bourse droite.

On continue les injections d'extrait thymique.

En octobre 1933, les deux testicules sont encore flottants, mais sont parfaitement abaissables jusqu'au fond des bourses.

Obs. XXVIII. — *Retard de croissance staturale.*

R... Gisèle, âgée de 9 ans 1/2, est une belle enfant chez qui un examen minutieux ne permet de constater qu'un symptôme : une taille de 1 m. 16, inférieure à la normale de 3 cm. 1/2.

Cette hypotrophie staturale daterait de 5 à 6 mois, au dire de sa mère : elle aurait brusquement cessé de grandir sans raison apparente.

On institue systématiquement un traitement thymique : l'enfant reçoit une série de 12 injections quotidiennes d'endothymusine à 5 gr., commencée le 22 décembre 1932.

Le 19 janvier 1933, elle mesure 1 m. 18 et a déjà pris 2 cm. Devant ce résultat on ne continue pas immédiatement le traitement.

Le 2 mars, elle a encore gagné 1/2 cm., mais ne semble plus grandir. Elle n'a plus qu'un retard de 1 cm. sur la moyenne des enfants de son âge.

On prescrit une deuxième série d'injections d'extrait thymique à faire dans le courant des mois de mai et juin. Nous n'avons pas eu connaissance des résultats.

Obs. XXIX. — *Testicules oscillants. Légère obésité. Echec de l'opothérapie thymique.*

André D..., âgé de 9 ans, nous est envoyé par le Docteur Fèvre parce qu'il a des testicules oscillants non justiciables d'une intervention chirurgicale et surtout parce que ceux-ci sont de très petit volume.

A l'examen, nous constatons que la verge est petite, le scrotum peu développé ; le testicule gauche, du volume d'une noisette, est dans la bourse ; le testicule droit est à l'orifice externe du canal inguinal. Tous deux sont de consistance normale.

Le réflexe crémastérien n'existe pas.

En outre, l'enfant est un peu gras, pèse 40 kgs environ (tout habillé) pour une taille de 1 m. 32 ; cette obésité porte exclusivement sur le thorax et l'abdomen dont le pannicule adipeux est épaissi.

Il n'y a pas de troubles psychiques ; l'enfant est vif et gai, non apathique. On ne trouve aucun signe thyroïdien ni hypophysaire.

L'enfant reçoit du 20 septembre 1932 au 9 novembre 1933, date de notre dernier examen, 4 séries de 12 injections d'en-

dothymusine à 3 ou 5 gr. Ce traitement n'a aucune action sur les testicules qui restent de volume insuffisant et prennent une consistance dure.

Par contre l'enfant a cessé d'engraisser et n'a pris que 2 kgs en un an. Il a un peu grandi : sa taille était de 1 m. 34 au mois de mai et 1 m. 35 au mois de novembre 1933.

Obs. XXX. — Disménorrhée.

Hélène D..., âgée de 13 ans, a vu ses règles apparaître pour la première fois au mois de novembre 1931. Depuis ce temps, elles sont revenues très irrégulièrement, avec des intervalles de 5, 6, 7 semaines. Elles sont peu abondantes et douloureuses. Un traitement par les extraits ovariens n'a amené aucune amélioration.

Nous la voyons pour la première fois au mois de juin 1932 : l'examen physique est absolument négatif et la dysménorrhée est le seul symptôme que nous puissions constater.

Elle reçoit aussitôt après la fin de ses règles (le 23 juin) une série de 12 injections d'endothymusine à 5 gr. Les règles reviennent le 21 juillet et sont à la fois plus abondantes et moins douloureuses que les précédentes.

Les deux mois suivants, le même traitement est continué et les règles reviennent encore à date fixe ; elles durent 3 jours au lieu de un précédemment et sont plus abondantes.

L'enfant a été perdue de vue à partir de ce moment.

Obs. XXXI. — Ectopie testiculaire droite. Echec de l'opothérapie.

Robert B..., âgé de 6 ans 1/2, nous est amené pour une ectopie testiculaire droite que sa famille voudrait ne pas faire opérer.

La verge et le scrotum sont normaux.

Le testicule gauche, de volume normal, est en place dans la bourse.

Le testicule droit est perçu dans la fosse iliaque : il paraît de volume honorable, mais est peu mobile.

Le reste de l'examen est négatif.

Malgré 6 séries d'injections d'extrait thymique à haute dose

(5 gr. et même 10 gr. par injection), nous n'obtenons aucun résultat : le testicule ne quitte pas la fosse iliaque, comme il fallait d'ailleurs le prévoir.

Nous préconisons vivement l'intervention chirurgicale.

Obs. XXXII. — Sclérodermie généralisée.

Paulette D..., âgée de 6 ans, était en traitement salle Guer-sant depuis le mois de novembre 1931 pour une sclérodermie étendue d'évolution régulièrement progressive.

Le début des accidents remontait à quelques mois au moment de son entrée dans le service : les premiers signes étaient apparus au bras droit et à la nuque puis s'étaient progressivement étendus.

Au moment où nous l'examinons pour la première fois en janvier 1932, nous constatons que le facies est un peu figé, avec des yeux saillants. Les traits sont effilés ; la mimique est déjà un peu limitée ; à la palpation la peau est un peu indurée. Le visage a dans son ensemble une coloration bistrée très particulière.

Il n'y a pas encore de signes fonctionnels : la parole, la mastication et la déglutition sont normales.

Le membre supérieur droit est atteint dans sa totalité : il est très aminci, les doigts sont effilés. La peau semble collée à l'os ; elle est épaisse, dure, rigide, ne se laisse pas plisser ; elle est de coloration bistre ou grisâtre avec des traînées plus sombres en certains points. Les ongles sont à peu près normaux.

Les mouvements des doigts et du poignet sont très limités, presque complètement abolis ; ceux du coude sont encore possibles ; ceux de l'épaule sont intacts.

Au membre supérieur gauche on voit une bande de sclérose parcourir toute la face postérieure du bras et de l'avant-bras ; la face antérieure est moins touchée ; la peau ne se laisse cependant pas plisser. Les mouvements actifs et passifs sont conservés.

Les membres inférieurs sont moins atteints : il existe cependant des plaques de sclérose disséminées sur le dos du pied droit, entravant en partie les mouvements du cou-de-pied, sur la face antérieure des deux jambes.

La nuque et le dos sont également pris : à la nuque existe une zone de sclérose des dimensions d'une paume de main. Le centre est blanc et dépigmenté, alors que la périphérie est brun foncé. Au dos, on constate deux ou trois bandes analogues.

L'examen viscéral est négatif : le cœur et les poumons sont normaux ; il n'y a aucun signe d'hérédosyphilis ; le Wassermann est négatif.

On note seulement l'existence d'un myopie de 20 dioptries, éventualité très rare à cet âge ; il n'y a aucun signe de cataracte.

Le taux de la calcémie est de 94 mmgr. 0/00.

Cette enfant était soumise à ce moment à un traitement par l'ionisation salicylée qui avait peut-être diminué la progression des lésions sans l'enrayer tout à fait. Elle avait eu à plusieurs reprises de l'extrait thyroïdien qui s'était montré inefficace.

Nous commençons l'opothérapie thymique au mois de mars 1932 : on fait une première série de 12 injections tri-hebdomadaires d'endothymusine à 2 gr. suivie après 15 jours de repos d'une seconde série de 12 injections d'endothymusine à 3 gr.

A la fin de cette seconde série se dessinent les premières manifestations d'amélioration. L'enfant rentre à ce moment dans sa famille, où elle reçoit très régulièrement tous les deux jours 54 injections consécutives d'endothymusine à 3 gr.

Elle revient dans le service au mois d'octobre 1932, et on constate une amélioration évidente :

Les membres inférieurs sont complètement guéris ; il persiste seulement une zone de pigmentation au cou-de-pied droit.

Au membre supérieur gauche, il persiste seulement une petite bande scléreuse longue de 8 cm. et large de 2 qui occupe la face postérieure du bras ; la face externe du coude est dépigmentée ; à la face antérieure de tout le membre, la peau est encore pigmentée mais a repris toute sa souplesse.

A la nuque, il persiste une zone dépigmentée au niveau de laquelle la peau a un aspect chagriné ; cette zone est limitée

par un halo brun pigmenté. La peau à son niveau n'est pas indurée.

Au dos existe une bande transversale de sclérose large de 5 cm. environ et suivant le trajet de la sixième côte.

Au membre supérieur droit, l'amélioration est moins évidente : il persiste encore un gros placard de sclérose au niveau du coude et une induration de toute la face postéro-externe du membre. La main est fixée en attitude vicieuse.

Nous faisons depuis ce temps très régulièrement à cette enfant une série de 12 injections d'endothymusine tous les trois mois.

Nous l'avons revue récemment et son état est encore considérablement amélioré.

Le membre supérieur gauche et les deux membres inférieurs peuvent être considérés comme guéris ; la bande de sclérose du dos a presque disparu, celle de la nuque est restée stationnaire.

Seul l'état du membre supérieur droit reste sans changement et moins satisfaisant.

Il est à noter que le traitement thymique n'a eu chez cette enfant aucune action sur la croissance.

Obs. XXXIII. — Obésité prépubère sans participation génitale. Echec de l'opothérapie thymique.

Robert G... nous est amené le 30 mai 1930 parce qu'il engraisse de façon anormale.

Le début de ses accidents date de 4 ans ; il avait jusqu'alors été toujours un enfant normal, n'ayant eu dans ses antécédents que de nombreuses bronchites. A la suite d'une congestion pulmonaire, il est devenu gros, bouffi et presque difforme.

C'est un enfant gros mangeur, toujours inactif, dormant beaucoup. Il est cependant intelligent et capable de rendre chez lui quelques services à condition de n'être pas astreint à un effort physique.

A l'examen, nous constatons qu'il mesure 1 m. 30 et pèse 40 kgs. 200. Cette obésité porte sur tout le corps, à l'exception

des pieds et des mains. La peau est souple et non infiltrée ; les cheveux sont souples, les sourcils fournis ; les ongles sont normaux.

Un métabolisme basal confirme d'ailleurs l'intégrité du système thyroïdien : il est de 3 % supérieur à la normale.

Il n'y a aucun trouble oculaire pouvant évoquer l'idée d'une lésion hypophysaire : le fond d'œil et le champ visuel sont normaux. Il n'y a pas de polyurie.

Les testicules sont en place ; leur volume et leur consistance sont ceux d'un enfant de cet âge. La verge est bien développée.

On trouve à la base droite du thorax des reliquats de pleurésie ; les autres organes sont normaux. Le Wassermann est négatif : il n'y a d'ailleurs aucun signe de spécificité héréditaire.

L'enfant reçoit à trois reprises une série de 12 injections quotidiennes d'endothymusine à 5 gr. ; chaque série est suivie d'un repos d'une semaine.

Le 24 juillet, il a grandi de 2 cm. et mesure 1 m. 32, mais il pèse 43 kgs 200. Il n'y a donc eu aucune action sur son obésité ; les organes génitaux sont restés sans changement.

Obs. XXXIV. — Ectopie testiculaire bilatérale.

Robert J... nous est amené à l'âge de 12 ans pour ectopie testiculaire bilatérale le 1^{er} mai 1930.

C'est un enfant de bel aspect, mesurant 1 m. 42 et pesant 40 kgs environ.

Le testicule gauche est oscillant, un peu petit, de consistance normale.

Le testicule droit est perçu à l'orifice interne du canal inguinal ; il descendrait parfois dans les bourses.

La verge est petite, le scrotum a conservé l'aspect infantile.

Il n'y a pas de poils pubiens ni axillaires.

Le reste de l'examen est absolument négatif : il existe à peine un léger épaissement du pannicule adipeux abdominal. On ne trouve aucun signe de lymphatisme ni aucun signe d'hérédo-syphilis.

Il est curieux de noter que les deux frères de l'enfant sont également atteints d'ectopie testiculaire : l'aîné a été opéré à 12 ans d'ectopie unilatérale gauche ; un autre frère de 4 ans est cryptorchide. On ne retrouve pas cette malformation chez les ascendants.

L'enfant venait de recevoir en ville, du 6 avril au 1^{er} mai, une série de 12 injections d'endothymusine à 1 gr. En raison de son âge, nous désirons agir rapidement et dès le 8 mai nous commençons une série de 20 injections tri-hebdomadaires aux mêmes doses.

Le 18 juin, nous constatons que le testicule gauche a augmenté de volume, mais le testicule droit est inchangé. Quelques poils pubiens sont apparus.

On commence immédiatement une troisième série de 18 injections quotidiennes.

Le 24 juillet, les deux testicules sont en place. Leur volume et leur consistance sont normaux.

Obs. XXXV. — Obésité. Dysménorrhée.

Mme B..., âgée de 37 ans et exerçant la profession de plongeuse, entre à l'hôpital Necker, salle Delpech, le 6 avril 1933 pour asthénie et obésité.

Le début de ses troubles date d'une dizaine d'années. Son enfance avait été normale. Ses premières règles étaient apparues à 15 ans ; elles étaient d'abondance normale et revenaient à intervalles réguliers. En outre, elle était, nous dit-elle, à ce moment très mince, ce qui l'étonnait d'ailleurs un peu car ses parents étaient tous deux obèses et de petite taille.

Elle commença de grossir à l'âge de 24 ans : l'augmentation de poids fut rapide et régulière et en moins de 5 ans son poids avait doublé. En même temps apparurent des troubles génitaux : les règles s'espacèrent, diminuèrent d'abondance, devinrent douloureuses, s'accompagnaient parfois de caillots.

Son état resta à peu près sans changement jusqu'au moment de son entrée dans le service, soit pendant une période de 4 ans, s'échelonnant de 1929 à 1933.

A l'examen, on constate une obésité énorme frappant la face, le tronc et les membres, mais respectant les mains et les pieds qui sont de taille particulièrement petite. Cette obésité est encore rendue plus apparente du fait de la petite taille de la malade.

Il existe de l'intertrigo sous les seins, aux plis inguinaux, au creux poplité.

L'examen somatique est négatif : le cœur, les poumons et l'appareil digestif sont normaux. Les réflexes tendineux sont normaux ; il n'y a pas de signe d'Argyll-Robertson. T. A. : 14-9.

On ne trouve aucun signe d'insuffisance thyroïdienne : la peau n'est pas infiltrée ; les cheveux ne sont ni secs, ni cassants ; les sourcils sont bien développés. Le psychisme est normal. Le métabolisme basal est de 9,5 % supérieur à la normale.

Il n'y a aucun signe de la série hypophysaire : le fond d'œil et le champ visuel sont normaux.

Les dernières règles datent de 4 mois ; le toucher vaginal ne fournit aucun renseignement.

Les urines sont d'abondance normale ; elles ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Urée sanguine : 0,10 0/00 ; glycémie : 1,09 0/00. B. W. et Hecht négatifs.

L'interférométrie faite par le Docteur Girard aux Enfants-Malades fournit les résultats suivants :

« Rapports hypophyse et surrénale normaux. La désintégration de la thyroïde, du thymus et de l'ovaire est exagérée, en rapport avec une dysfonction de ces trois glandes.

La malade est mise à un régime strict, comprenant 60 gr. de viande, 700 gr. de légumes verts, 100 gr. de fromage, 1 œuf, 1 litre de bouillon de légumes, 4 pains de gluten, du thé.

Sous l'influence de ce régime, le poids passe de 110 kgs le 12 avril à 105 kgs le 19 avril, 104 kgs 300 le 21 avril, 102 kgs 200 le 3 mai, 100 kgs le 10 mai. Il ne baisse plus à partir de ce moment et reste à 100 kgs les 18 et 25 mai.

Sans modifier le régime, on fait à la malade une injection

quotidienne d'endothymusine à 5 gr. du 25 mai au 1^{er} juin, A cette date la malade ne pèse plus que 97 kgs.

Entré temps ses règles étaient apparues le 29 mai, beaucoup plus abondantes que les mois précédents.

La malade sort malheureusement sur sa demande le 2 juin, se refusant absolument à continuer le traitement.

DOCUMENTS

PORTÉE B (nés le 7 mai 1933)

Cobaye n° 3. Femelle. Témoin.

Sacrifié le 18 juillet après 5 injections sous-cutanées de 2 cc. de carmin lithiné.

Cobaye n° 4. Mâle. Injections d'endothymusine.

Première série.

Dates .	9/5	10	11	15	15	16	17	18	19	20	22	23
Doses .	0 cc.3	0,3	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8

Repos du 23 mai au 30 mai.

Deuxième série.

Dates	30/5	31	1/6	2	3	6	7	8	9	10	14	16
Doses	1 cgr.	1 gr.	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2

Dates	9/5	20	30	6/6	14	21	29	9/7
Poids : 3	70	149	215	269	305	345	400	395
— 4	80	159	242	297	360	380	420	420
Taille : 3		50,8	51,2	52,1	54,4	51,1	57,2	61
— 4		49,2	56	57,4	60	60,8	62	67

PORTÉE C (née le 13 mai)

Cobaye n° 5. Femelle témoin. N°s 6 et 7 en expérience.
Injections d'endothymusine.

Première série.

Dates .	15/5	16	17	18	19	20	22	23	24	26	27	29
Doses 6	0 cc. 3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
— 7	1 gr.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Repos du 30 mai au 6 juin.

Deuxième série.

Dates	6/6	7	8	9	10	14	16	17	19	20	21	22
Doses 6	1 gr.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
— 7	2 gr.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Dates	15/5	20	30	6/6	14	29	17/7
Poids : 5	85	107	175	215	245	310	285
— 6	71	93	155	190	230	306	300
— 7	62	81	154	210	240	300	310
Taille : 5		45,2	50	53	55,4	57,4	59
— 6		44,4	49,5	52	53,7	56,4	60
— 7		45,2	48,3	51,6	52,7	55,9	58

Sacrifiés le 18 juillet. Ovaires non vérifiés.

PORTÉE D (née le 13 mai)

Cobaye n° 8. Femelle témoin. N° 9 mâle en expérience.

6 injections de 0 gr. 5 du 15 mai au 20 inclus.

6 injections de 1 gr. du 22 au 29 mai.

Repos du 29 mai au 6 juin.

12 injections de 1 gr. du 6 juin au 22 juin.

Dates	15/5	20	30	6/6	14	29	17/7	25/10	6/11
Poids : 8	91	123	182	230	255	330	310	360	390
— 9	82	133	200	250	285	390	352	440	480
Taille : 8		44,3	51,2	52,5	55,1	57,5	61	62	62
— 9		48,3	53,9	56,9	59	61	64	66	66,2

Conservés encore actuellement.

PORTÉE E (née le 15 mai)

Cobaye n° 10. Femelle témoin.

Cobaye n° 11 femelle et cobaye n° 12 mâle en expérience.

Injections d'endothymusine.

Première série.

Dates .	19/5	20	22	23	24	26	27	29	30	31	1/6	2
Doses 11	0 cc. 2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5
— 12	0 cc. 2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,5

Repos du 2 au 14 juin.

Deuxième série.

Dates	14/6	16	17	19	20	22
Doses 11	2 gr.	2	2	2	2	2
— 12	1 gr	1	1	1	2	2

Dates	17/5	30	6/6	14	26	29	17/7
Poids : 10	43	72	95	100	145	155	147
— 11	54	110	130	170	260	227	mort
— 12	45	92	125	165	225	212	220
Taille : 10	37,4	40,2	44	44,2	48,2	48,4	50,5
— 11	41	52	47,5	50	54,2	56	mort
— 12	38,8	44,1	47,7	50,6	52,8	53,4	55

Cobaye n° 11 mort le 16 juillet.

Cobaye n° 10 sacrifié le 17 juillet.

Cobaye n° 12 sacrifié le 17 juillet. Testicules volumineux.

PORTÉE F (née le 30 mai)

Cobaye n° 13 femelle témoin.

Cobaye n° 14 mâle en expérience, n° 15 femelle en expérience.

Première série.

Dates .	30/5	31	1/6	2	3	6	7	8	9	10	14	16
Doses 14	0 cc. 3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
— 15	0 cc. 5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Repos du 16 juin au 19 juillet.												

Deuxième série.

Dates	19	21	24	26	
Doses 14	1 gr.	1	1	1	Sacrifiés
— 14	1 gr.	1	1	1	—
Poids : 13	52	70	85	135	145 mort
— 14	59	80	105	150	162 180
— 15	47	60	80	117	130 170
Taille : 13	41	43,2	44	49	51 mort
— 14	38,8	44,2	46,4	49,2	50 52
— 15	39,8	39,9	52	57	48 50

Cobaye n° 13 mort le 24 juillet.

Cobayes n° 14 et 15 sacrifiés le 26 juillet.

PORTÉE G (née le 30 mai)

Cobaye n° 16 mâle témoin mort le 11 juillet.

Cobaye n° 17 femelle en expérience.

12 injections d'endothymusine du 30 mai au 16 juin. 6×0 gr. 5 + 6×1 gr.

5 injections de carmin lithiné du 11 au 24 juillet. Sacrifié le 27 juillet.

Dates	30/5	6/6	14/6	29/6	11/7	19/7
Poids : 16	82	127	165	245	160	(<i>post mortem</i>)
— 17	51	80	125	205	195	180
Taille : 16	45,3	45,7	50	55	55,1	(<i>post mortem</i>)
— 17	40,4	43,5	46,2	51,7	52,2	52

Cobayes n°

Os	3	4	5	6	7	10	11	12	13	14	15
Crâne long.	56,4	59,6	53	55	55,8	56,6	55	58,2	25	27,2	28,4
— larg.	31,9	32,4	27	29,1	29	30,5	30,6	32,3	47,3	51	52,8
Maxill. inf..	47,4	50,5	45,8	45,2	45,1	49,3	49	49,8	35,2	41,8	44,5
Omoplate ..	26,3	28,8	27,1	27,3	27,6	27	28,3	29	21	26,4	23,8
Humérus ..	29,9	31,3	27,3	29,2	29,9	31	32,3	32,4	23	26,2	28
Rad. + Cubit.	34,7	35,3	33	33,4	32,8	35,4	36,2	37,7	26,8	30	31
Os iliaque..	45	44,4	40,8	42,4	40	45,8	46,2	47	40	38	38,6
Fémur	35,8	36,8	34	34	34,1	37,8	38,2	39	24,5	31,8	32,7
Tibia + Pér.	38,9	39,3	36,3	38,2	37,9	36,6	40	42,3	29,2	33,9	34,1

Poids de quelques thymus recueillis à l'autopsie.

W...,	4 mois	Broncho-pneumonie	3 gr. 60
M...,	2 mois	Hérédo-syphilis	2 gr. 40
B...,	8 mois	Diarrhée cholériforme	1 gr. 30
M...,	4 mois		
A...,	3 mois	Athrepsie	1 gr. 20
H...,	7 mois	Rougeole foudroyante	8 gr. 10
C...,	1 an	Rougeole	5 gr. 10
S...,	2 ans	Brûlure - Broncho-pneumonie	6 gr.
B...,	10 mois	Méningite ?	4 gr. 80
G...,	2 mois	Athrepsie	1 gr. 05
P...,	4 mois	Broncho-pneumonie	2 gr. 60
C...,	10 mois	Broncho-pneumonie	3 gr. 20
S...,	13 mois	Rougeole	3 gr. 10
G...,	2 mois	Vomisseur	2 gr. 80
R...,	14 mois	Rougeole	2 gr. 70
T...,	5 mois	Diarrhée	1 gr. 30
T...,	2 mois	Vomisseur	1 gr. 20

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

I. — Le thymus est un organe qui tout en persistant pendant la majeure partie de l'existence, atteint son développement maximum au moment des premiers signes de la puberté et entre ensuite en régression.

Son poids à la naissance chez des enfants morts accidentellement est de 11 gr. environ ; nous ne possédons toutefois aucun renseignement précis sur son évolution pondérale ultérieure et il reste toujours à préciser à partir de quel moment un thymus doit être considéré comme hypertrophié au sens anatomique du mot.

II. — Il rentre au point de vue histologique dans la catégorie des organes lympho-épithéliaux. Mais les formations épithéliales semblent y avoir une grosse importance : les corpuscules de Hassal sont particulièrement nombreux pendant la période d'activité thymique. Le réticulum thymique ne doit pas être englobé dans le système réticulo-endothélial : tout au moins il jouit de propriétés différentes à l'égard des colorants vitaux.

III. — Le thymus joue un rôle certain dans la croissance, le développement des organes génitaux et le métabolisme des nucléo-protéides. Toutes ses autres fonctions sont hypothétiques ou insuffisamment démontrées.

Le terme de son activité physiologique est marqué par l'apparition des premières manifestations d'activité génitale.

IV. — Les extraits thymiques administrés régulièrement à l'animal jeune accélèrent et favorisent sa croissance. Ils ont une action spécifique et directe et n'agissent pas par la présence de nucléo-protéides. Les effets toxiques signalés par différents auteurs sont en réalité des phénomènes physiologiques des extraits utilisés au cours de nos expériences.

V. — Ces propriétés physiologiques du thymus ne peuvent s'expliquer que par la présence d'une substance spécifique, non encore identifiée, mais diffusible et soluble dans l'alcool. Il y a donc lieu de ranger dès maintenant le thymus dans le cadre des glandes endocrines.

VI. — L'exploration fonctionnelle, physique ou biologique du thymus est actuellement impossible. Nous ne possédons aucun moyen sûr d'apprécier le fonctionnement de cet organe.

Il est presque impossible de décrire des syndromes

d'hyper ou d'hypofonctionnement thymique. Tout au plus peut-on soupçonner la participation du thymus dans certaines obésités dystrophiques de la période prépubère, dans les retards d'évolution génitale, dans certains troubles de la croissance.

Il semble, par contre, que l'hypertrophie du thymus soit une affection exceptionnelle ; elle n'implique d'ailleurs nullement un hyperfonctionnement glandulaire. La participation du thymus dans les états thymolymphatiques et dans la genèse de la mort subite du nourrisson est discutable. Il serait peut-être cependant prématuré de la nier formellement.

VII. — L'opothérapie thymique est dès à présent pleinement justifiée. Pour peu qu'on prolonge son emploi avec une persévérance suffisante, elle donne des résultats favorables :

a) Dans les retards d'évolution génitale du garçon et notamment dans les ectopies testiculaires où la glande n'est pas fixée par des adhérences ;

b) Dans les dysménorrhées et aménorrhées de la puberté ;

c) Dans les syndromes d'obésité dystrophique de la période prépubère ;

d) Dans les retards de croissance staturale de l'enfant ;

e) Dans certains retards de développement psychiques parallèlement au développement physique ;

f) Dans quelques cas de psoriasis, de sclérodermie et d'obésité de l'adulte dont le nombre est encore trop restreint pour que l'on puisse avoir une opinion définitive sur l'efficacité réelle de l'opothérapie thymique dans ces cas.

Vu :

**LE DOYEN,
ROUSSY.**

Vu :

**LE PRÉSIDENT,
LEREBOUILLET.**

Vu et permis d'imprimer

**LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.**

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'indiquons que les travaux qui nous ont servi à la rédaction de ce travail. On trouvera une bibliographie très complète dans le livre de Hammar : Die Menschenthymus, Leipzig, 1929.

- ABELOUS et BILLARD. — Sur les fonctions du thymus. (*C. R. Soc. Biol.*, 1896, p. 294.)
- Recherches sur les fonctions du thymus chez la grenouille. (*Arch. de Physiol. norm. et Pathol.*, vol. VIII, 189.)
- ACHARD et PAISSEAU. — Epithélioma thymique de la région thyroïdienne. (*Arch. Méd. exp.*, 1908.)
- ACTA PEDIATRICA. — The transactions of the second International Pediatric Congress. (Stockholm, vol. XI, 1930.)
- AIMÉ (P.). — Sur le thymus des chéloniens. (*C. R. Soc. Biol.*, 1912.)
- L'évolution périodique du thymus des chéloniens. (*C. R. Soc. Biol.*, 1912.)
- ANDERSEN. — Relations between thymus and reproduction. (*Physiol. Rev.*, n° 12, janv. 1932, p. 1.)
- Effect of thymectomy on fertility in male rat. (*Journ. of Physiol.*, fév. 1932, p. 212.)
- Effect of thymectomy on age of puberty in male rat. (*Journ. of Physiol.*, fév. 1932, p. 207.)
- Effect of thymectomy and of season on age and weight at puberty in female rat. (*Journ. of Physiol.*, janv. 1932, p. 49.)

- ARVO YLPPÖ. — Die Physiologische und pathologische Bedeutung des thymo-lymphatischen Systems in Kindesalter. (*II^e Congrès Int. de Péd.*, Stockholm, 1930.)
- AUBERT. — Physiologie normale et pathologique du thymus. (*Thèse de Paris*, 1910.)
- AUBERTIN et BORDET. — Action des rayons X sur le thymus. (*C. R. Soc. Biol.*, 2 juillet 1909.)
- AVIRAGNET. — Adénopathie trachéo-bronchique et hypertrophie du thymus. (*Arch. Mal. des Enfants*, 1911.)
- BABÈS. — Sur la nature du réticulum thymique. (*Soc. de Biol. de Bucarest*, Séance du 21 fév. 1929.)
- Thymus et thyroïde. (*Soc. de Biol. de Bucarest*, Séance du 19 déc. 1929.)
- Thymus et cancer du goudron. (*Soc. de Biol. de Bucarest*, Séance du 19 déc. 1929.)
- BAGGIO. — Contribution à l'étude du thymus et de ses rapports fonctionnels avec la rate et les globules blancs du sang. (*Acad. Royale de Méd. de Rome*, 25 et 30 janv. 1921.)
- BASTENIE. — La genèse des corps de Hassal dans les thymus humains pathologiques. (*Soc. belge de Biol.*, Séance du 20 déc. 1930.)
- BÉCLÈRE et PIGACHE. — Régression du lobule thymique par les rayons de Röntgen. (*Bull. off. Soc. franç. de Radiol.*, 1912.)
- Action des rayons de Röntgen sur les corpuscules de Hassal. (*Bull. Soc. Anatomique*, 1911.)
- BIRCHER. — Contribution à la pathologie du thymus. Troubles de la croissance après thymectomie. (*Arc. suisses de neurol. et de psych.*, t. VIII, 1922.)
- BIRK. — Die Innere Secretion der Thymusdrüse. (*München Med. Woch.*, 1923, p. 1472.)
- BLECHMANN. — Radiodiagnostic de l'hypertrophie du thymus. (*Soc. de Péd.*, 25 avril 1922.)
- BLECHMANN, GUILLAUMIN et KARMANN. — Jumeaux mongoliens. Résultats de l'interfésométsie. (*Bull. et Mém. Soc. Péd. de Paris*, 1932, p. 387.)

- BLONDEL. — Opothérapie thymique. (*Congrès de Méd. de Paris*, 1900.)
- BOGGS. — Percussion signs of persistent or enlarged thymus. (*Arr. of Inter. Med.*, n° 5, 1911.)
- BONILLA. — Mort thymique. (*Endocrinologie*, t. XI, oct. 1927, n° 5.)
- BOULANGER-PILET. — Contribution à l'étude des dystrophies de la puberté. (*Thèse de Paris*, 1924, *Librairie Arnette*.)
- BOURNEVILLE. — Comparaison entre les enfants normaux et les enfants anormaux au point de vue de la persistance ou de l'absence du thymus. (*Progrès Méd.*, n° 29, 1900, p. 389.)
- BOYD. — Growth of Thymus. (*Arch. of Diseases of Children*, juin 1927.)
- BRAEUCKER. — Die Nerven des Thymus. (*Zeitschr. für Anat. Und Entwikengs. Gesell.*, Berlin, 1928, n° 69, p. 309.)
- CALZOLARI. — Recherches expérimentales sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules. (*Arch. Ital. de Biol.*, t. XXX.)
- CAMUS et GOURNAY. — Disparition d'une atrophie génitale persistante après ingestion de grandes quantités de thymus cru. (*C. R. Acad. des Sciences*, Séance du 11 fév. 1924.)
- CANELLI. — Contributo allo studio anatomico e patologico del timo nella prima eta. (*Pediatra*, 1920.)
- CARNOT. — Le problème thérapeutique des régénérations d'organe. (*Presse Méd.*, 1900.)
- Activation du développement par les extraits embryonnaires. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXIX, p. 34, 2 juin 1923.)
- Présentation d'un lot de têtards à croissance amplifiée par les extraits embryonnaires. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCV, p. 392, 3 juil. 1926.)
- CARREL et EBELING. — Tréphones embryonnaires. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XIC, 1923, p. 1142.)
- CARRISON et ROBERT. — Involution of the thymus in birds. (*Ind. J. Med. Res.*, Calcutta, 1919, n° 6, p. 557.)

- CASTELLANETA. — A proposito di alcune particolarità di sviluppo del timo in *Amia calva* e *Lepidosteds osseus*. (*Arch. Ital. Anat. e Embryo.*, 1917, n° 15.)
- CATTANÉO. — Physiologie de l'état thymo-lymphatique. (*II^e Congrès Int. de Péd.*, Stockholm, 1930.)
- CHANUT. — De l'hypertrophie du thymus et de son traitement par la radiothérapie. (*Thèse de Paris*, 1914-1915.)
- CHATON. — Un cas de thymectomie sous-capsulaire pour hypertrophie du thymus après échec de la radiothérapie. (*Rev. Int. de Méd. et de Chir.*, 1917, n° 28.)
- CLAUDE, GÉRY et PORAK. — Sur une formation épithéliomateuse typique du thymus. (*Ann. de Méd.*, 1914.)
- COLLIN et LUCIEN. — Nouveaux documents relatifs à l'évolution pondérale du thymus chez le fœtus et chez l'enfant. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1905.)
- Sur l'évolution pondérale du thymus chez le fœtus et chez l'enfant. (*Bibliog. Anat.*, 1906.)
- COMBY. — L'hypertrophie du thymus et son traitement. (*Arch. de Méd. des Enfants*, 1909.)
- CORDIER et COULOMMA. — Les nerfs du thymus. (IV^e Réunion plénière de la Soc. Anat., 12-13 oct. 1933, in *Annales d'Anat. Path.*, t. X, n° 8, nov. 1933.)
- COZZOLINO. — Deformatione dello scheletto degli arti neogiovanni conigli all'ablazione del timo. (*La Pediatria*, 1903.)
- CRÉMIEU. — Etudes des effets produits sur le thymus par les Rayons X. (*Thèse de Lyon*, 1912.)
- CRUCHET. — Considérations sur l'anatomie macroscopique du thymus chez l'enfant. (*Rev. mens. Mal. de l'Enf.*, 1901.)
- Considérations sur l'hypertrophie et l'atrophie du thymus. (*C. R. Cong. de Péd.*, 1910.)
- A propos de l'anatomie du thymus. (*C. R. Acad. Sc.*, 1909.)
- CLÉMENT et LEMARIEY. — Kyste glosso-épiglottique du nourrisson. (*Soc. de Péd.*, Séance du 21 nov. 1933.)
- DANDY et PIÉDELIEVRE. — Tumeur maligne primitive du médiastin antérieur. Lymphosarcome thymique. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1920, t. XLIV, p. 687.)

- DAVIS. — Status Lymphaticus. Its occurrence and significance in war neurosis. (*Arch. Neur. and Psych.*, 1919, n° 2, p. 414.)
- DE BUYS et SAMUELS. — Further observations upon the shadows of the thymus and the heart. (*South Med. J. Birmingham*, 1924, n° 17.)
- DJORDJEVITCH. — Contribution à l'étude des formes frustes de l'hypertrophie du thymus. (*Thèse de Paris*, 1926.)
- DUHEM. — Images atypiques de l'hypertrophie du thymus. (*Soc. de Péd. de Paris*, Séance du 15 mars 1932.)
- DUHEM et AÏDAN. — La radiothérapie dans les crises de suffocation de l'enfance. (*Jour. de Radiol. et d'Electr.*, n° 5, mai 1929.)
- DURANTE. — Hémorragies et sclérose du thymus chez les enfants. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1896.)
- DUSTIN (A. P.). — A propos de deux types de sclérose observés dans le thymus humain. (*Vol. Jubil. Soc. Méd., Bruxelles*, 1922.)
- Thymus et Hématopoïèse. (*Strasbourg Méd.*, 1927, n° 11, p. 192.)
 - L'origine et la signification des cellules myoïdes et épithélioïdes du thymus. (*Bull. Soc. R. Sc. méd. et nat., Bruxelles*, 1908.)
 - Contribution à l'étude du thymus des reptiles. (*C. R. Ass. des Anat.*, 1909.)
 - Le thymus de l'axolotl. (*Arch. de Biol.*, 1911.)
 - Les réversions épithéliales dans le thymus humain. (*Arch. zool. expér. et gén.*, 1917, t. 56, p. 73.)
 - Influence d'une alimentation riche en nucléines sur la régénération du thymus de la grenouille. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1919.)
 - Quelques mots à propos du thymus humain. (*Bull. Soc. R. Sc. méd. et nat.*, Bruxelles, 1919, n° 2, p. 3.)
 - Recherches d'histologie expérimentale sur le thymus des amphibiens anoures. (*Arch. de Biol.*, 1920.)
 - Formation de cavités à épithélium cilié aux dépens de tractus vasculaires dans le thymus. (*C. R. Assoc. des Anat.*, Lyon, 1923.)

- Thymocytes et Lymphocytes. (*Rev. fr. d'endocrinol.*, 1923.)
- L'onde de pycnose déterminée par les injections acides et l'onde de mitoses consécutives. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCII, 1925.)
- DUSTIN (A. P.) et BAILLEZ (G.). — Recherches sur les cultures de thymus *in vitro*. (*Bull. Soc. R. Sc. méd. et nat.*, Bruxelles, 1913.)
- L'origine des corps de Hassal et des formations kystiques du thymus des mammifères. (*Bull. Soc. R. Sc. méd. et nat.*, Bruxelles, 1914.)
- Sur la lobulation et la disposition des zones médullaires dans le thymus du chat. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXIII, 1920.)
- DUSTIN (A. P.) et Mlle CHAPEAUVILLE. — Etude de l'onde cinétique déclenchée par les injections intra-péritonéales de sérine, globuline et peptone. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXVII, 1922.)
- FALLS. — Mort thymique. (*Surg. Gyn. and Obst.*, 1916, n° 22, p. 712.)
- FARRET. — Contribution à l'étude du thymus chez l'enfant. (*Thèse de Paris*, 1896.)
- FELDZER. — Le thymus des athrepsiques. (*Thèse de Paris*, 1910.)
- FERRAND. — Les éléments du diagnostic clinique de l'hypertrophie du thymus. (*Monde Méd.*, n° 426, 15 sept. 1911.)
- FINKELSTEIN. — Die klinische Bedeutung des grossen Thymus. (*Jahreskurse für ärztliche Fortbildung*, München, juin 1929.)
- FRONTALI. — Fragilita ossea congenita e timo. Contributo allo studio delle distrofie osse in rapporto con le ghiandole endocrine. (*Riv. di Clin. Péd.*, Firenze Abs. *Pediatrics*, 1921, n° 29, p. 334.)
- GEMMA. — Un caso di stato timico-lymphatico accompagnato a rachitismo. (*Pediatrics*, Napoli, 1921, n° 29, p. 126.)
- GHIKA. — Etudes sur le thymus. (*Thèse de Paris*, 1901.)
- GLAESSNER. — Beeinflussung der Regeneration von Knochenwerletzungen durch die Thymusdrüse. (*Berlin. Klin. Woch.*, 1918, n° 55, p. 1127.)

- GLEYS. — Les sécrétions internes. Principes physiologiques. Application à la pathologie. (2^e éd., Paris, Baillière, 1921.)
- Sur la suppléance supposée de la glande thyroïde par le thymus. (*Soc. de Biol.*, 1894.)
- GODARD. — L'anatomo-physiologie du thymus. Son rôle en chirurgie. (*Rev. de Chir.*, 1926, n° 8.)
- GOUIN et AUDOUARD. — Fonctions du thymus chez les bovidés. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1896, p. 442.)
- GROENEN. — Le thymus et les sels de calcium dans le traitement de la tuberculose. (Louvain, 1932.)
- GUILLEMOT. — De la mort subite dans ses rapports avec les glandes à sécrétion interne. (*Thèse de Nancy*, 1923.)
- GULLAND (G.). — The development of adenoid tissue with special reference to the tonsil and thymus. (*Rlp. C. Coll. of Phys.*, Edimbourg, 1891.)
- GYORAY (E.) et G. MIHALOVICS. — Rôle du thymus dans la narcose. (*Jahrb. für Kinderh.*, 1927.)
- HALLION et MOREL. — L'innervation vaso-motrice du thymus. (*Soc. de Biol.*, 4 nov. 1911.)
- HAMMAR. — Die Menschenthymus in Gesundheit und Krankheit. (*Leipzig*, 1929.)
- Über die Grundlagen der Lehre des sog. Status Thymico-Lymphaticus. (*II^e Congrès Int. de Péd.*, Stockholm, 1930.)
- HARVIER. — Lymphosarcome du thymus. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1921, t. XLV, p. 374.)
- HARVIER et BARIÉTY. — Pathologie du thymus. (In *Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée*, t. IX, Sympathique et Glandes endocrines, Paris, 1927.)
- HAWELL WEST. — La question de l'hypertrophie du thymus d'après 475 radiographies. (*Arch. of Pediat.*, oct. 1930, t. XLVII, n° 10. Anal. in *Le Nourrisson*.)
- HENDERSON. — On the relationship of thymus to the sexual organs. The influence of castration on the thymus. (*Journ. of Physiol.*, t. V, 1903, p. 81.)
- HOSINGER. — Stridor thymicus Infantum. (Vienne, 1904.)
- HONEYMAN. — Thymus and Tetany. (*Journ. of Physiol.*, 1919, n° 53, p. 207.)

- HOSHI. — The effect of antithymo immun serum and lymphotoxic serum upon the content of calcium in serum and bone. (*The Journ. of Orient Med.*, 1931, t. XIV, n° 2, p. 1-.)
- HOSKINS. — Extirpation and transplantation of thymi in larvae of rana pipiens. (*Anat. Record*, Philad., 1921.)
- HOUCKE. — Etude anatomique d'un thymus hypertrophié. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1927, t. XCVI, p. 1303.)
- HUTINEL et TIXIER. — Hypertrophie du thymus. (*Traité des Maladies des Enfants*, Paris, 1909.)
- ISHIBUSHI. — Über das normale Gewicht der Thymusdrüse. (*Verhandl. D. Japan. Gesellsch.*, Tokio, 1916, n° 6.)
- JACOBY. — The effect of the thymus and mammary on menstruation. (*N. York Med. Journ.*, 1921, p. 113.)
- JAFFÉ. — The influence of the supra-renal on the thymus. (*J. Exp. Med.*, Balt., 1924, n° 40, p. 763.)
- JEANDELIZE, LUCIEN et PARISOT. — Modifications du poids du thymus après la thyroïdectomie chez le lapin. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1909, t. LXVI, p. 942.)
- JOLLY (J.). — Traité technique d'hématologie, t. II. (Paris, Maloine, 1923.)
- Involution aiguë du thymus produite par une injection d'alcool. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1925, t. XCIII.)
- JOLLY et FERROUX. — Sensibilité comparée aux rayons X d'un thymus normal et d'un thymus hypertrophié. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1928, t. XC, p. 718.)
- JOLLY et FORESTER. — Sur l'existence de corps de Kurloff dans les petites cellules thymiques. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1928, t. C.)
- JOLLY et LEVIN. — Sur les modifications histologiques du thymus à la suite du jeûne. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1911, t. LXXI.)
- JOLY et LIEURRE. — Influence de la castration sur l'involution du thymus. (*C. R. Soc. de Biol.*, Séance du 30 nov. 1929.)
- Influence de la gestation sur le thymus. (*C. R. Soc. de Biol.*, Séance du 30 mai 1930.)
- Recherches sur la greffe du thymus. (*Arch. d'Anat. microsc.*, t. XXVIII, n° 2, 1932.)

- JOLLY et DE TANNENBERG. — Sur l'existence des centres germinatifs dans la substance médullaire d'un thymus de chat. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XC, 1924.)
- KAMINER et MORGENSTEIN. — Über Beziehungen zwischen Thymus und Karzinom. (*Wiener Klin. Woch.*, 1917, n° 30, p. 41.)
- KINUSAGA. — Functions of the cortex and the medulla of the thymus, especially their relations to the sexual glands. (*The Keijo Journ. of Med.*, vol. I, n° 1, 28 fév. 1930. Analyse in *Arch. de Méd. des Enfants*, 1931, p. 125.)
- KLOSE. — Die pathologischen Grundlagen des Basedowischen Krankheit. Nach vergleichende pathologischen und klinischen Studien. (*Brünsw. Beit. z. Anat. Phys. Path.*, 1916.)
- KLOSE et VOGT. — Klinik und Biologie der Thymus. (39^e Congrès de la Soc. All. de Chir., Berlin, 1910.)
— Klinik und Biologie der Thymusdrüse. (Tübingen, 1910.)
- KOSTOWICKI. — Sur les rapports entre les corpuscules de Hassal et les vaisseaux voisins dans le thymus des fœtus humains. (*Soc. de Biol. de Lwow*, Séance du 13 oct. 1930.)
- KRIZENECKY. — Nouvelles recherches sur l'antagonisme du thymus et du corps thyroïde. (*Soc. de Biol. de Brno*, Séance du 7 mai 1930.)
- LANZARINI. — Grave osteoporosi infantile associata a sclerosi del timo. (*Riv. di Clin. ped.*, 1916, n° 14, p. 393.)
- LAPORTE. — Le thymus et la mort subite dans l'anesthésie générale. (*Progrès Méd.*, 13 août 1907.)
- LAUNOIS. — Thyroïde, Parathyroïdes, Thymus. (Paris, 1924, Baillière.)
— L'appareil thymo-thyroïdien. (Paris, 1914, Baillière.)
- LEMAIRE. — Hypervagotonie, mort subite et hypertrophie du thymus chez le nourrisson. (*Le Nourrisson*, t. XIX, 1931, p. 145.)
- LENORMANT. — L'hypertrophie du thymus. Son importance en chirurgie. (*Journ. de Chtr.*, juin 1909.)
- LEREBoullet (P.). — Le thymus et sa pathologie chez l'enfant. (*Progrès Méd.*, 4 mars 1922, p. 102.)

- Glandes génitales et croissance. (*Progrès Méd.*, 25 mars 1922.)
- Les syndromes hypophysaires et épiphysaires en clinique infantile. (Paris, 1924.)
- Le rôle physiologique et pathologique du système thymo-lymphatique. (*II^e Congrès Int. de Péd.*, Stockholm, 1930. Discussion du Rapport de Mouriquand.)
- L'opothérapie thymique. (*Paris Méd.*, n° 41, 11 oct. 1930.)
- LEREBoullet et Gournay. — L'opothérapie thymique chez l'enfant. (*Bull. Acad. Méd.*, t. CVIII, n° 35, 22 nov. 1932.)
- L'opothérapie thymique chez l'enfant. (*Ann. de Thérapie biologique*, 15 juin 1933.)
- Action des extraits thymiques sur le développement des organes génitaux. (*Soc. de Péd.*, 5 juillet 1927.)
- LESNÉ, RICHARD et LIÈVRE. — Image radiographique d'hyper-trophie du thymus sans hypertrophie anatomique. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 fév. 1931, et *Soc. de Péd.*, nov. 1931.)
- LETULLE. — Thymus et tumeurs malignes primitives du médiastin antérieur. (*Arch. gén. de Méd.*, 1890.)
- Néoplasmes primitifs du médiastin antérieur. (*Semaine Méd.*, 1887).
- LETULLE et NATTAN-LARRIER. — Identification de certains éléments constitutifs du thymus. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. LIV, 1902.)
- LIEURRE et BONCIU. — Recherches sur l'histogénèse du thymus. Reconstitution histologique du thymus greffé. (*Soc. de Biol.*, séance du 28 fév. 1931.)
- LIÈVRE. — Les problèmes de l'obésité de la période prépubère chez le garçon. (*Sciences et Thérapeutique*, 3^e année, n° 13.)
- LINDBERG. — Influence de la thymectomie sur le développement des glandes endocrines. (*Folia neuropathologia Estoniana*, 1924, n° 2, p. 42).
- LUCIEN (M.). — Etude anatomo-pathologique sur l'hypertrophie du thymus. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1908.)

- A propos de la genèse des corpuscules de Hassal dans le thymus humain. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1909.)
- LUCIEN et GUIBAL. — Thymus rétro-veineux. Considérations anatomiques et pathologiques. (*Rev. Méd de l'Est*, 1924.)
- Rapports du thymus avec les troncs veineux de la base du cœur. (*Rev. franç. d'Endocrinologie*, 1924.)
- LUCIEN et PARISOT. — Le rôle du thymus dans certains états pathologiques d'après les données anatomo-cliniques et physiologiques récentes. (*Gaz. des Hôp.*, 21 avr. 1910.)
- La sécrétion interne du thymus ; rôle des corpuscules de Hassal. (*C. R. Soc. de Biol.*, séance du 12 juil. 1909.)
- Contribution à l'étude des fonctions du thymus. (*Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, 1^{er} janv. 1910.)
- Modifications de l'appareil squelettique consécutivement à l'ablation du thymus chez le lapins. (*C. R. Assoc. des Anat.*, XI réunion, Nancy, 1919.)
- Influence de la thymectomie sur la croissance. (*Soc. de Méd. de Nancy*, juill. 1907.)
- Variations pondérales consécutives à la thymectomie chez le lapin. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1908.)
- Le thymus dans les maladies de la première enfance. (*Rev. Méd. de l'Est*, 15 mai 1910.)
- La persistance du thymus dans la maladie de Basedow. (*Rev. Méd. de l'Est*, 1^{er} et 15 mai 1909.)
- Modifications du poids du thymus après la thyroïdectomie. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1907.)
- LUCIEN, PARISOT et RICHARD. — Les parathyroïdes et le thymus. (*Traité d'Endocrinologie*, tome II, Paris, Doin, 1927.)
- MACHOWSKI. — Recherches sur le thymus des Amphibiens. (*Kosmos Lwow Roczn.*, 1903.)
- MACLEAN et SULLIVAN. — La glycémie dans le status lymphatico-thymicus. (*Am. J. Med. Sc.*, Philad., 1926, n° 171, p. 659.)
- MANDELSTAMM. — De l'action possible du thymus sur les organes génitaux. (*Thèse de Paris*, 1927.)

- MARANON et BARILLA. — Histoire clinique et autopsie d'un cas d'obésité mortelle. (*Rev. Neur.*, 1920, p. 909.)
- MARFAN. — Traité des maladies de l'enfance. (Paris, 1897, t. III, p. 886.)
- Clinique des Maladies de la Première Enfance. (Paris, 1930.)
- La mort subite imprévue chez les enfants du premier âge et en particulier la mort dite thymique. (*Paris Méd.*, 4 nov. 1922.)
- Pathologie du thymus. (1^{er} Congrès de l'Ass. Fr. de Péd., Paris, 1910.)
- MARGOLIS. — Thymus gland in lymphatic leucemia. (*Arch. of Pathology*, Chicago, 9 mai 1930.)
- MARIQUE. — Quinze cas de Thymectomie. (*Le Scalpel*, t. LXXV, n° 50, 16 déc. 1922.)
- MARTINETTI. — Influenza del timo sul contenuto fosforico del sangue. (*Riv. di Clin. Ped.*, Firenze, vol. XXXI, fas. 2, 1933.)
- MARTINEZ VARGAS. — Croup diphtérique coïncidant avec l'hypertrophie du thymus. (*La Medicina de los niños*, mars 1931, p. 71.)
- MAXIMOW. — Über die Histogenese der Thymus bei Saugetieren. (*Arch. für mikr. Anat.*, 1909.) z
- MÉRIEL et TOURNEUX. — Epithélioma cervical développé dans un lobule thymique aberrant. (*Bull. Soc. Anat.*, Paris, 1922.)
- MYAGAWA et WADA. — Influence de l'opothérapie thymique sur la croissance des jeunes organismes. (*Jap. Med. World*, Tokio, 1925, n° 5, p. 275.)
- MONNEROT-DUMAINE. — Hypoplasie testiculaire et Opothérapie thymique. (*Rev. de Biol. appliquée*, 23^e année, n° 10, oct. 1930.)
- Stimulation de la première dentition par l'opothérapie thymique. (*Rev. de Biol. appliquée*, 26^e année, n° 6, juin 1933.)
- MONIER. — De l'action de la folliculine sur la croissance des enfants nés avant terme. (*Thèse de Paris*, 1933.)
- MORO. — Physiologie et Pathologie du système thymo-lymphatique. (*II^e Congr. Int. de Péd.*, Stockholm, 1930.)

- MOURIQUAND et BERNHEIM. — Le rôle physiologique et pathologique du système thymo-lymphatique. (*II^e Congrès Int. de Péd.*, Stockholm, 1930.)
- Hypertrophie du thymus et états thymo-lymphatiques. (*La Pratique Médicale Illustrée*, Paris, Doin, 1932.)
- Etiologie et Pathogénie des états thymo-lymphatiques. (*Paris Méd.*, 20^e année, n° 44, 1^{er} nov. 1930.)
- Diagnostic de l'hypertrophie du thymus chez le nourrisson. (*Paris Méd.*, 22^e année, n° 45, 5 nov. 1932.)
- MOURIQUAND, BERNHEIM et SAVOYE. — Sur le diagnostic de l'hypertrophie du thymus. (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 17 mars 1931.)
- MOURIQUAND et CHASSARD. — Grosse hypertrophie du thymus à symptomatologie fruste. Action de la radiothérapie. (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 13 janv. 1925.)
- NEWTON. — Case of enlarged thymus and some remarks on statuts lymphaticus. (*Am. Mem. J. Sc.*, 1919, n° 153, p. 534.)
- NITZESCU et BENETATO. — Sur la physiologie du thymus. Action des extraits thymiques sur le calcium et le phosphore du sang. Antagonisme de ces extraits et de la parathyrone. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1932, t. CXI, p. 339.)
- NOBÉCOURT et BOULANGER-PILET. — Les morts subites ou imprévues chez les nourrissons. (*6^e Congrès des Pédiatres de langue française*. Paris, 30 sept. 1929.)
- NOBÉCOURT et MATHIEU. — Notions récentes sur le thymus et les syndromes thymiques. (*Journ. de Méd. et de Chir. prat.*, t. LXXXV, 1923, p. 29.)
- NORDMANN. — Thymusextirpation bei Basedowischer Krankheit. (*Deut. Med. Woch.*, Berlin, 1920, n° 46, p. 109.)
- ŒLSNITZ (D'). — Les signes cliniques de l'hypertrophie du thymus. (*Congrès de l'Ass. fr. de Péd.*, Paris, 1910.)
- ŒLSNITZ (D'), PRAT et BOISSEAU. — Sclérose et Hypertrophie du thymus. (*Soc. de Péd.*, 1910.)
- OLIVIER. — Anatomie topographique et chirurgie du thymus. (*Thèse de Paris*, 1911, Librairie Arnette.)

- Des rapports entre la morphologie du thymus et sa vascularisation artérielle. (*Thèse Sciences*, Paris, 1923, Librairie Arnette.)
- Les anastomoses entre les circulations artérielles thymique et thyroïdienne. (*C. R. Ass. des Anat.*, Lyon, 193.)
- L'artère thyroïdienne de Neubauer ; ses rapports avec le thymus. (*Rev. fr. d'endocrinol.*, 1924.)
- OLIVIER et BATAILLE. — Le corps adipeux rétro-sternal. (*Echo Méd. du Nord*, 1924, p. 311.)
- OLKON. — The effect of thymus gland injection on the growth and behavior of the guinea pig. An experiment investigation. (*Arc. Int. Med.*, 1918, n° 22, p. 815.)
- OMBRÉDANNE. — Précis clinique et opératoire de Chirurgie infantile. (Paris, Masson, 1923.)
- PACHON. — Considérations physiologiques sur les rapports fonctionnels du sympathique et des glandes endocrines. (*Rapport XVII^e Congrès fr. de Méd.*, Bordeaux, 1923.)
- PALANCA et DE ARCANTE. — Contribucion casuistica al estudio della muerte timico en los ninos. (*Arc. Esp. de Ped.*, Madrid, 1918, n° 2, p. 08.)
- PALTAUF. — Über die Beziehungen der Thymus zum plötzlicher Tod. (*Wien. Klin. Woch.*, 1886, n° 46, et 1890, n° 9.)
- PANCOAST. — Etude radiologique du thymus du nourrisson. (*Am. J. of Med. Sc.*, t. CLXXX, déc. 1930.)
- PAPPENHEIMER. — The effects of early extirpation of the thymus in albino rats. (*Journ. Exp. Med.*, 1914, n° 29, p. 319.)
- PARHON et Mme CAHANE. — Recherches expérimentales concernant l'action du traitement thymique sur la croissance. (*Soc. de Biol. de Jassy*, séance du 19 déc. 1930.)
- PARHON, CAHANE et MARZA. — Sur la teneur en eau du sang, du tissu musculaire et de certains organes chez les animaux hyperthymisés. (*C. R. de Biol.*, 1927, p. 1177, t. XCVI.)
- Action des glandes sur la teneur en eau du thymus. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1927, t. IIC, p. 1027.)

- PARHON et ELIAS. — Action des préparations thymiques sur la descente des testicules. La thérapeutique thymique de l'ectopie testiculaire. (*Bull. de la Soc. Roumaine de Neurol., Psychiatrie, Psychol. et Endocrinol.*, X^e année, n° 1, août 1930.)
- PARHON et GOLDSTEIN. — Les glandes à sécrétion interne. (1^{re} éd.)
- PARISOT. — Action de l'extrait de thymus sur la pression artérielle. (*C. R. Soc. de Biol.*, 7 avril 1908.)
- PARISOT et RICHARD. — Le thymus. (In *Traité de Physiologie Roger*, Paris, Masson.)
- PARISOT et SIMONIN. — Effets physio-pathologiques des extraits de thymus : rôle de la protéotoxie. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1926.)
- PARK. — Extirpation of the thymus in the guinea pig. (*Journ. Exp. Méd.*, 1^{re} janv. 1927, vol. XXV, n° 1, p. 129.)
- PARK et MAC CLURE. — The results of thymus extirpation in the dog. (*Am. J. diseases of Children*, 1919, n° 18, p. 317.)
- PATON. — Relationship of the thymus to the sexual organs. (*Journ. of Physiol.*, 1904.)
- PATON et GOODAL. — Contribution to the physiology of the thymus. (*Journ. of Physiol.*, vol. XXV et XXVI, 1904.)
- PATON et NOËL. — The relationship of the thymus and testes to growth. (*Edinburg Med. Journ.*, Bd 33, n° 6, 1926, p. 351.)
- PAVIOT et GEREST. — Un cas d'épithélioma primitif du thymus. (*Arch. Méd. exp.*, 1896.)
- PÉHU. — Essai de délimitation du rôle pathologique attribué à l'hypertrophie du thymus. (*Gaz. Méd. de France*, n° 20, 1^{er} nov. 1932.)
- PÉHU, BERTOYE, CHASSARD et VALIN. — Abscès par congestion ayant déterminé une compression trachéale. Image radiographique insolite. (*Lyon Méd.*, 6 juil. 1930.)
- PIGACHE et WORMS. — Considérations sur l'état histologique du thymus. (*Arch. Anat. Micros.*, 1910.)
- Les dégénérescences cellulaires du thymus. (*Bull. Soc. Anat.*, Paris, 1910.)

- Circulation du lobule thymique. (*Bull. Soc. Anat.*, Paris, 1910.)
- PIGHINI. — Sugli effetti della timectomia. (*Bioch. e terap. sper.*, Modena, 1922, n° 9, p. 207.)
- Modifications structurales du thymus chez des pous-sins partiellement thymectomisés. (*Bioch. e terap. sper.*, Milan, fév. 1922, n° 9, p. 37.)
- Sulli effetti della timectomia. (*Riv. sper. di frenatria*, 1922, n° 46, p. 1.)
- PODLASKY et KOHN. — Le thymus chez le nouveau-né. (*Am. J. of diseases of children*, vol. 39, n° 4, avr. 1930.)
- POUSSEP. — De l'action de la thymectomie sur l'organisme en général et les glandes à sécrétion interne, en particulier l'épiphyse et l'hypophyse. (*Folia Neuro-pathol. Esthoniāna*, t. II, f. 1, 1924.)
- PRENANT. — Le thymus. (*Traité d'histologie*, Paris, 1910.)
- REGAUD et CRÉMIEU. — Sur l'involution du thymus produite par les rayons X. Résultats expérimentaux. Déductions thérapeutiques. (*Lyon Méd.*, 7 janv. 1912.)
- RENTON et ROBERTSON. — Thymectomy and its relationship to rickets. (*Journ. Path. and Bact.*, Cambridge, 1916, n° 1, p. 1.)
- REITTERER. — Des glandes closes dérivées de l'épithélium digestif. (*Journ. Anat. et Physiol.*, 1893.)
- REITTERER et LELIÈVRE. — Hématopoïèse dans le thymus. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1913, t. LXXIV.)
- RIEFFEL et LE MÉE. — Sur l'anatomie du thymus humain. (*C. R. Acad. Sc.*, 190.)
- ROCAZ. — Lymphocytémie aiguë avec hypertrophie du thymus. (*Rev. Mens. mal. enf.*, 1902.)
- ROGER et GHICA. — Recherches sur l'anatomie normale et pathologique du thymus. (*Journ. Phys. et Path. gén.*, 1900.)
- ROMIEU. — Valeur morphologique et rôle physiologique du thymus. (*Marseille Méd.*, 69^e année, n° 34, 5 déc. 1932.)
- RONCONI. — Comportamento del timo nell'uomo nelle varie eta della vita. (*Arch. Ital. de Biol.*, 1910.)

- ROTHER et SZEGO. — Über die Beeinflussung der Harsauer-ausscheidung durch Roentgenbestrahlung des Thymus-drüse. (*Deuts. Med. Woch.*, Berlin, 1921, n° 47, p. 578.)
- RÜCHTI. — Beiträge zur Physiologie der Drüsen. Untersuchungen über die Funktion der Thymus und der Schidddrüse. (*Biochem. Ztschr.*, t. CV, 1920, p. 1.)
- RUGGERI. — Modifications des ferments du sérum et modifications des organes digestifs après thymectomie. (*Folia Med.*, Naples, 1922, n° 8. p. 225.)
- SAINTON. — L'hypertrophie du thymus et sa signification chez l'adulte. (*Gaz. Méd. de France*, 15 juin 1930.)
- SALAZAR DE SOUZA. — O Estado actual do problema do timus. (Lisbonne, 1932.)
- SALVADORI. — Ricerche sui rapporti funzionali fra timo et tonsilla palatine. (*Arc. Ital. di Oto. Rino. e Laryngol.*, janv. 1925.)
- SARAZIN. — Au sujet du diagnostic et du traitement de l'hypertrophie thymique chez les nouveau-nés. 20 observation. (*Rev. fr. de Péd.*, t. VIII, n° 4, 1932.)
- SCHOCKAERT. — Action spécifique des extraits préhypophysaires de bœuf sur le poids du thymus de jeune canard. (*Soc. belge de Biol.*, séance du 27 sept. 1930.)
- SCHRIDDE. — Die Bedeutung der eosinophilgekornten Blutzellen in menschlichen Thymus. (*Mün. Med. Woch.*, 1911.)
- SER. — Etude critique sur le rôle pathogène de l'hypertrophie thymique dans l'enfance. (*Thèse de Lyon*, 1931.)
- SOLI (Ugo). — Modifications du développement des os chez les animaux privés de thymus. (*Arch. Ital. de Biol.*, t. III, f. 2.)
- Contribuzione alla funzione del timo nel pollo. (*Mem. R. Acad. Sc.*, Modena, 1909.)
 - Contributo alla funzione del timo nel pollo e in alcuni mammiferi. (Modena, 1909.)
 - Influenza del timo sul ricambio del calcio nei polli adulti. (*Pathologica*, n° 57, 15 mars 1911.)
 - Modifications du développement des os chez les animaux privés de thymus. (*Arch. Ital. de Bio.*, t. III, f. 2.)

- STETTNER. — Beieinflussung des Wachturns von Kaulgnapfen durch Varfütterung von Thymus and Geschecht organen. (*Jahrbuch für Kinderheilkrank*, Berlin, 1916.)
- STOHR. — Über die Abstammung der Kleinen Thymusrindenzellen. (*Anat. Hefte*, 1910.)
- SVEHLA. — Rolle des Thymusdrüse und innere Sekretion der Thymus. (*Münch. Med. Woch.*, 1900.)
- De l'action du suc thymique sur la circulation, et la mort par le thymus chez l'enfant. (*Wien. Med. Blatten*, 1896.)
- TANGU. — Über die Funktionen der Thymusdrüse von Standtpunkte ihrer Ausfallsercheinungen. (*Mitt. a. d. Medizin Fakaltat Tokyo Univ.*, 1916.)
- TARGHETTA. — Etude sur le thymus, envisagée spécialement au point de vue de la médecine légale. (*Thèse de Paris*, 1902.)
- TARULLI et LO MONACO. — Sulli effetti dell'estirpazione del timo. (*IX^e Cong. Int. Méd.*, Rome, 1894.)
- Riserche sperimentali sul timo. (*Boll. Acad. Med. Roma*, 1896.)
- TARULLI et MARCHESINI. — Riserche istologiche sul timo. (*Boll. Soc. Lancis.*, Roma, 1895.)
- TIXIER et Mlle FELDZER. — Un cas de tuberculose du thymus chez le nourrisson. (*Soc. de Péd.*, 1909.)
- La régression pathologique du thymus dans le jeune âge. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1910.)
- TRICOIRE. — Mort subite par dilatation aiguë du cœur consécutive au surmenage chez un homme porteur d'un gros thymus. (*Soc. méd. des Hôp.*, 31 janv. 1919.)
- UHLENHUTH. — Nature of retarding influence of the thymus upon amphibian metamorphosis. (*J. Gen. Physiol.*, 1919, n° 1, p. 305.)
- VAN HEERSWYNGHEL. — Développement d'un nodule thymique à partir de la thyroïde et de la parathyroïde. (*Soc. belge de Biol.*, séance du 27 juin 1927.)
- VASYUTOCHKIN. — Normal and pathological anatomy of the thymus gland in infants. (*Kharkow Med. Journ.*, 1916, n° 22.)

- VEAU. — Chirurgie du thymus. (*Congrès Français de Pédiatrie*, Paris, 1910.)
- Chirurgie et radiothérapie du thymus. (*Journ. de Radiol. et d'Electr.*, 1923.)
- VER EECHE. — Structure et Modifications fonctionnelles du thymus de la grenouille. (*Bull. Acad. Royale de Méd. de Belgique*, 1894.)
- WALTER, LESTER et CARR. — Observations sur le thymus. (42^e Réunion annuelle de l'Am. Péd. Soc. Montréal, 18 juil. 1930, vol. 42, p. 50.)
- WEILL. — Fonctions du thymus. (1^{er} Congrès de l'Ass. fr. de Péd., Paris, 1910.)
- WEILL, PÉHU et CHALIER. — Sur un cas traité chirurgicalement d'hypertrophie du thymus avec sténose trachéale. (*Lyon Méd.*, 10 avril 1910.)
- WEYMEERSCH. — Lésions du thymus obtenues à la suite d'injections d'un sérum thymo-toxique. (*Bull. de la Soc. R. des Sc. Méd. et Nat.*, Bruxelles, n° 10, 1908.)
- WILLIAMS. — The thymus gland. (*N.-York Med. Journ.*, 5 avril 1922.)
- WINIWARTER (DE). — Origine des corps de Hassal du thymus des mammifères. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXIX, 1923.)
- Le thymus est-il un organe lymphoïde ? (*Bull. Histol. appliquée*, 1^{er} janvier 1924.)
- WULSTEN. — La mort thymique. (*Deuts. Med. Woch.*, t. LVII, n° 0 ; analyse in *Presse Médicale*, 2^e semestre 1931.)
- YOSHITONI. — Ein Beitrag zur Kenntniss der Blutbildungsstaetigkeit der Thymus. (*Journ. of Orient Med.*, 1928, t. IX, n° 5, p. 65.)
- ZIMMERN. — Les problèmes de la radiothérapie endocrinienne. (*Monde Médical*, 43^e année, n° 831, 15 juil. 1933.)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	13
--------------------	----

PREMIERE PARTIE. — CARACTÈRES ANATOMIQUES DU THYMUS

<i>Chapitre I.</i> — Développement du thymus	17
<i>Chapitre II.</i> — Anatomie macroscopique du thymus ..	29
<i>Chapitre III.</i> — Structure du thymus	47
<i>Chapitre IV.</i> — Involution thymique	64

DEUXIEME PARTIE. — PHYSIOLOGIE DU THYMUS

<i>Chapitre I.</i> — Procédés d'exploration	78
<i>Chapitre II.</i> — Résultats obtenus	88
<i>Chapitre III.</i> — Fonctions du thymus	128
<i>Chapitre IV.</i> — Mécanisme de l'action du thymus	132

TROISIEME PARTIE. — PATHOLOGIE DU THYMUS

<i>Chapitre I.</i> — Exploration du thymus	147
<i>Chapitre II.</i> — Les athymies	159
<i>Chapitre III.</i> — Les syndromes dans lesquels on peut présumer une insuffisance thymique	165
<i>Chapitre IV.</i> — Hypertrophie du thymus	181
<i>Chapitre V.</i> — Rôle du thymus dans les états thymo- lymphatiques	201
<i>Chapitre VI.</i> — Mort subite au cours de l'hypertrophie du thymus	210

QUATRIEME PARTIE. — OPOTHÉRAPIE THYMIQUE

<i>Chapitre I.</i> — Posologie de l'opothérapie thymique....	229
<i>Chapitre II.</i> — Indications et résultats de l'opothérapie thymique.	234

CINQUIEME PARTIE. — OBSERVATIONS ET DOCUMENTS

Observations	265
Documents	305
CONCLUSIONS	315
BIBLIOGRAPHIE.	319

